

(19)



(11)

**EP 2 149 554 A1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
**03.02.2010 Patentblatt 2010/05**

(51) Int Cl.:  
**C07D 209/42<sup>(2006.01)</sup> C07D 403/14<sup>(2006.01)</sup>**  
**A61K 31/4045<sup>(2006.01)</sup> A61P 15/00<sup>(2006.01)</sup>**

(21) Anmeldenummer: **08161444.8**

(22) Anmeldetag: **30.07.2008**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL BA MK RS**

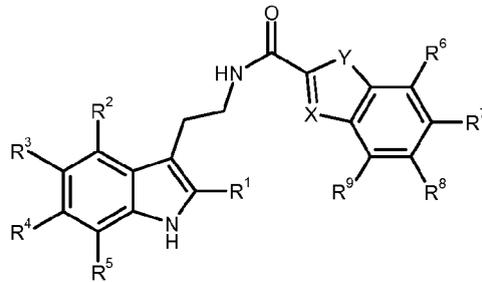
- **Bräuer, Nico**  
14612 Falkensee (DE)
- **Koppitz, Marcus, Dr.**  
10115 Berlin (DE)
- **ter Laak, Antonius, Dr.**  
12159 Berlin (DE)
- **Lindenthal, Bernhard, Dr.**  
13507 Berlin (DE)
- **Langer, Gernot Dr.**  
14612 Falkensee (DE)
- **Wintermanter, Tim, Dr.**  
50670 Köln (DE)

(71) Anmelder: **Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft**  
**13353 Berlin (DE)**

(72) Erfinder:  
• **Buchmann, Bernd**  
**16540 Hohen Neuendorf (DE)**

(54) **Indolylamide als Modulatoren des EP2-Rezeptors**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Indolylamid-Derivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Mitteln zur Behandlung von Erkrankungen und Indikationen, die im Zusammenhang stehen mit dem EP<sub>2</sub> Rezeptor.



(I)

**EP 2 149 554 A1**

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Indolylamid-Derivate als EP<sub>2</sub> Rezeptor Modulatoren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

**[0002]** Es ist schon lange bekannt, dass Prostaglandine Schlüsselmoleküle bei den Prozessen der weiblichen Reproduktionsbiologie, wie z. B. der Regulation der Ovulation, der Fertilisation, der Nidation, der Dezidualisierung (z.B. Plazentabildung) und der Menstruation, sind. Prostaglandine spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei den pathologischen Veränderungen im reproduktiven Trakt, einschließlich der Menorrhagie, Dysmenorrhoe, Endometriose und Krebs. Bisher ist der Mechanismus, durch den Prostaglandine diese Veränderungen bewirken, noch nicht vollständig geklärt. Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Prostaglandine, ihre Rezeptoren und deren Signaltransduktionswege an Prozessen wie Angiogenese, Apoptose, Proliferation sowie an inflammatorischen/antiinflammatorischen und immunologischen Prozessen beteiligt sind.

**[0003]** Die Wirkungen der Prostaglandine werden durch ihre G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die auf der Zelloberfläche lokalisiert sind, vermittelt. Von besonderem Interesse ist das Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), das unterschiedlichste zelluläre Wirkungen erzielt, indem es an funktionell verschiedene Rezeptorsubtypen, nämlich die EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> und EP<sub>4</sub> Rezeptoren, bindet. Die Rezeptor-Subtypen, an denen das Prostaglandin E<sub>2</sub> bindet, scheinen für die Rezeptor vermittelten Wirkungen, die bei der Fertilitätsregulation eine Rolle spielen, von besonderem Interesse zu sein. So konnte gezeigt werden, dass die reproduktiven Funktionen bei EP<sub>2</sub> Knock-out Mäusen (EP<sub>2</sub><sup>-/-</sup>), d.h. bei Mäusen, die keinen funktionstüchtigen PGE<sub>2</sub>-Rezeptor Subtyp EP<sub>2</sub> mehr besitzen, beeinträchtigt sind, und dass diese Tiere eine kleinere "Wurfanzahl" haben (Matsumoto et al., 2001, Biology of Reproduction 64, 1557-1565). Ebenso konnte gezeigt werden, dass diese EP<sub>2</sub> Knock-out Mäuse (Hizaki et al. Proc Natl Acad Sci U. S. A. 1999 Aug 31; 96(18):10501-10506) eine deutlich verminderte Kumulus Expansion und starke Subfertilität aufweisen, was in ursächlichem Zusammenhang mit verminderten Reproduktionsprozessen wie der Ovulation und Fertilisierung zu sehen ist.

**[0004]** Der EP<sub>2</sub>-Rezeptor stellt demnach ein wichtiges Ziel für die Entwicklung von Arzneimitteln für die Regulation der weiblichen Fertilität dar. Die Existenz der 4 Subklassen des PGE<sub>2</sub>-Rezeptors eröffnet die Möglichkeit zur gezielten Entwicklung selektiv wirksamer Verbindungen. Bisher sind allerdings kaum selektive EP<sub>2</sub>-Rezeptor-Liganden bekannt, die an den EP<sub>2</sub>-Subtypen des PGE<sub>2</sub>-Rezeptors binden, da die meisten bekannten Verbindungen auch an die anderen PGE<sub>2</sub>-Rezeptor-Subtypen, wie beispielsweise an den EP<sub>4</sub>-Rezeptor, binden.

**[0005]** EP<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonisten werden beispielsweise in den Anmeldungen US2005059742 und EP1467738 beschrieben (Jabbour, Medical Research Concl). Beansprucht wird eine Methode, bei der ein EP<sub>2</sub> und/oder ein EP<sub>4</sub> Antagonist zur Behandlung von Menorrhagie und Dysmenorrhoe eingesetzt werden kann. AH6809 wird als Antagonist des EP<sub>2</sub> oder EP<sub>4</sub> Rezeptors offenbart, es werden keine anderen spezifischen Antagonisten und keine neuen Verbindungen offenbart.

**[0006]** Ono Pharmaceutical beansprucht in der Anmeldung WO03/016254 die Herstellung von Benzolsäure oder gesättigten Carbonsäure-Derivaten, die mit Aryl oder Heterocyclen substituiert sind, unter anderem als PGE<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonisten. Die offenbarten Verbindungen werden für die Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen beansprucht, darunter auch allergische Erkrankungen, Morbus Alzheimer, Schmerz, Abort, Menstruationsbeschwerden, Menorrhagie und Dysmenorrhoe, Endometriose, Erkrankungen der Knochen, Ischämie usw. Die beschriebenen Verbindungen zeichnen sich jedoch durch eine besonders hohe Affinität zum EP<sub>3</sub> Rezeptor aus. In einer weiteren Anmeldung (WO04/032964) werden neue Verbindungen beschrieben, die sich ebenfalls durch eine besonders hohe Affinität zum EP<sub>3</sub> Rezeptor auszeichnen, aber auch als EP<sub>2</sub> Antagonisten, für die Behandlung und Prophylaxe von allergischen Erkrankungen Verwendung finden.

**[0007]** In der Anmeldung WO04/39807 der Firma Merck Frosst, Canada, wird die Herstellung von Pyridopyrrolizinen und Pyridoindolizinen offenbart. Diese Verbindungen zeichnen sich jedoch durch gute Bindung an den PGD<sub>2</sub> Rezeptor aus, dieser Rezeptor stellt einen anderen Subtyp des Prostaglandinrezeptors dar.

**[0008]** Naphthalinderivate als EP<sub>4</sub>-Rezeptor Liganden werden von der SmithKline Beecham Corporation in der Anmeldung US2004102508 offenbart. Die beanspruchten Verbindungen finden ihre Verwendung für die Behandlung oder Prophylaxe von Schmerz, allergischen Reaktionen und neurodegenerativer Erkrankungen.

**[0009]** EP<sub>4</sub>-Antagonisten (γ-Lactame) werden in der Anmeldung WO03/103604 beansprucht (Applied Research Systems). Die Verbindungen binden ca. 60fach besser an den EP<sub>4</sub>- als an den EP<sub>2</sub>-Rezeptor und werden unter anderem zur Behandlung von vorzeitigen Wehen, Dysmenorrhoe, Asthma, Unfruchtbarkeit oder Fertilitätsstörungen beansprucht. Von derselben Firma werden in den Anmeldungen WO03/053923 (substituierte Pyrrolidine) oder WO03/035064 (substituierte Pyrazolidione) Verbindungen für die Behandlung von Erkrankungen, die mit Prostaglandinen assoziiert sind, wie beispielsweise Infertilität, Hypertension und Osteoporose, beansprucht. Die Verbindungen binden an den EP<sub>4</sub>- und an den EP<sub>2</sub> Rezeptor-Subtypen. In der Anmeldung WO03/037433 werden ω-Cycloalkyl, 17 Heteroaryl-Prostaglandinderivate als EP<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonisten, insbesondere für die Behandlung von erhöhtem Augeninnendruck, beansprucht.

**[0010]** In der Anmeldung WO03/064391 (Pfizer Products) werden Metabolite von [3-[[N-(4-tert-butylbenzyl)](pyridin-

## EP 2 149 554 A1

3-ylsulfonyl)amino]methyl] Essigsäure beschrieben, die die Bindung von [<sup>3</sup>H] Prostaglandin-E<sub>2</sub> an den EP<sub>2</sub>-Rezeptor inhibieren. Die Verwendung dieser Metabolite zur Behandlung von Osteoporose wird offenbart.

[0011] Tani *et al.* beanspruchen in der Anmeldung US2005124577 8-Azaprostaglandinderivate für die Behandlung von immunologischen Erkrankungen, allergischen Erkrankungen, vorzeitigen Wehen, Abort usw. Die Verbindungen binden an den EP<sub>2</sub> und an den EP<sub>4</sub> Rezeptor.

[0012] In der europäischen Patentanmeldung EP 1306087 werden EP<sub>2</sub>-Rezeptor Agonisten beschrieben, die ihre Verwendung bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion finden (Ono Pharmaceuticals). Die gleiche Strukturklasse wird in dem europäischen Patent EP 860430 (Ono Pharmaceuticals) beschrieben, ihre Verwendung für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von immunologischen Erkrankungen, Asthma und Abort wird beansprucht. In der WO04/009117 werden EP<sub>2</sub>- und EP<sub>4</sub>-Rezeptor Agonisten für die Behandlung von Erkrankungen beschrieben, die verursacht werden durch die Uteruskontraktion, beispielsweise Menstruationsbeschwerden (Ono Pharmaceuticals).

[0013] In den Anmeldungen WO03/74483 und WO03/09872 werden Agonisten beschrieben, die gleichermaßen an den EP<sub>2</sub> und an den EP<sub>4</sub> Rezeptor binden (Ono Pharmaceuticals).

[0014] Die Agonisten des EP<sub>2</sub> und des EP<sub>4</sub> Rezeptors werden häufig im Zusammenhang mit der Behandlung der Osteoporose beschrieben (WO99/19300 (Pfizer), US2003/0166631 (Dumont Francis), WO03/77910 (Pfizer), WO03/45371 (Pfizer), WO03/74483 und WO03/09872 (Ono Pharmaceuticals)) und für die Glaukombehandlung (WO04/37813, WO04/37786, WO04/19938, WO03/103772, WO03/103664, WO03/40123, WO03/47513, WO03/47417 (Merck Frosst Canada) und US6410591, US6747037 (Allergan)).

[0015] In der Patentanmeldung WO04/12656 (Applied Research Systems) werden EP<sub>2</sub>-Rezeptor Agonisten im Zusammenhang mit Inflammation beansprucht.

In der Patentanmeldung WO03/77919 (Merck & Co. Inc.) werden EP<sub>4</sub>-Rezeptor Agonisten für die Behandlung der Fertilität beansprucht.

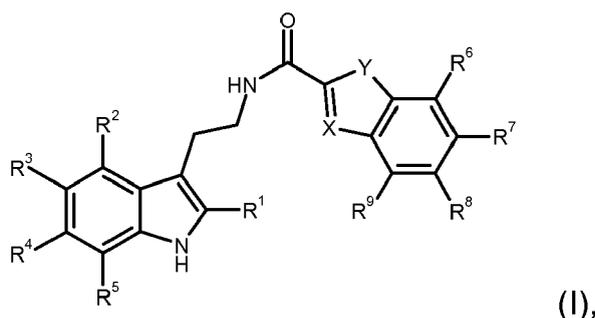
[0016] In den Anmeldungen WO05/035514 (Vertex) und JP2007045752 (Takeda) werden Indolylamine offenbart, allerdings nicht als Liganden des EP<sub>2</sub> Rezeptors. In der Anmeldung WO05/035514 werden die Substanzen als Modulatoren von ATP Bindungskassetten-Transporter beschrieben.

[0017] In den Patentanmeldungen der Bayer Schering Pharma AG (WO2007/057232, WO2007/071456, WO2008/028689, WO2008/028690 WO2008/028691) werden erstmalig selektive Antagonisten des EP<sub>2</sub> Rezeptors beansprucht. Jedoch binden die beanspruchten Verbindungen nur mit einer Bindungsaffinität im mikromolaren Bereich.

[0018] Daher sind bisher nur schwach wirksame EP<sub>2</sub>-Rezeptor Agonisten und Antagonisten bekannt. Für die Regulation der Prozesse, die letztendlich für die Ovulation, Fertilisierung, Nidation und Dezidualisierung verantwortlich sind und die somit zur Förderung oder Hemmung der Fertilität beitragen, werden jedoch Verbindungen benötigt, die mit einer hohen Bindungsaffinität selektiv an den EP<sub>2</sub>-Rezeptor binden.

[0019] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, potentere, selektive Antagonisten des EP<sub>2</sub>-Rezeptor zur Verfügung zu stellen.

[0020] Diese Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I



wobei

X ein CH oder Stickstoff,

Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder -N=N- Gruppe und unter der Voraussetzung, dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann,

## EP 2 149 554 A1

R <sup>2</sup>	ein Wasserstoff, Halogen, Cyano, ein -S(O) <sub>q</sub> -CH <sub>3</sub> , wobei q für 0 - 2 steht, ein C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkoxyrest oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, wobei dieser Rest beliebig substituiert sein kann,
5 R <sup>3</sup>	ein Wasserstoff, ein C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkoxyrest oder Halogen,
R <sup>4</sup>	ein Wasserstoff oder Fluor,
R <sup>5</sup>	ein Wasserstoff oder Halogen,
10 R <sup>6</sup> , R <sup>9</sup>	unabhängig voneinander ein Wasserstoff, Fluor oder Chlor,
R <sup>7</sup>	ein Wasserstoff, wobei R <sup>8</sup> die Bedeutung von R <sup>10</sup> haben muss, oder
15 R <sup>8</sup>	ein Wasserstoff, wobei R <sup>7</sup> die Bedeutung von R <sup>10</sup> haben muss,
R <sup>10</sup>	ein CO-NH-R <sup>11</sup> oder CO-NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> ,
20 R <sup>11</sup>	ein C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O) <sub>p</sub> -R <sup>13</sup> , wobei p für 0 - 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH-R <sup>13</sup> , CO-NH-SO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , SO <sub>2</sub> -NH-CO-R <sup>13</sup> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, O-R <sup>13</sup> , CO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , -NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-R <sup>13</sup> , CO-NHR <sup>13</sup> , CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-COR <sup>13</sup> , NH-SO <sub>2</sub> R <sup>13</sup> , NR <sup>15</sup> -COR <sup>13</sup> , NH-CO-NH <sub>2</sub> , NH-CO-NHR <sup>13</sup> , NH-CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NR <sup>15</sup> -CO-NH-R <sup>13</sup> oder NR <sup>15</sup> -CO-N (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl)-R <sup>13</sup> , oder mit C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, 25 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, oder mit C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> -Aryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, 30 oder mit C <sub>5</sub> -C <sub>12</sub> -Heteroaryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, ein C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, 35 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) oder CO-N(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) <sub>2</sub> , ein C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> -Aryl, welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) oder CO-N(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) <sub>2</sub> oder 40 ein C <sub>5</sub> -C <sub>12</sub> -Heteroaryl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) oder CO-N(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) <sub>2</sub> ,
45 R <sup>12</sup>	ein C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O) <sub>p</sub> -R <sup>13</sup> , wobei p für 0 - 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH-R <sup>13</sup> , CO-NH-SO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , SO <sub>2</sub> -NH-CO-R <sup>13</sup> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, O-R <sup>13</sup> , CO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , -NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-R <sup>13</sup> , CO-NHR <sup>13</sup> , CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-COR <sup>13</sup> , NH-SO <sub>2</sub> R <sup>13</sup> , NR <sup>15</sup> -COR <sup>13</sup> , NH-CO-NH <sub>2</sub> , NH-CO-NHR <sup>13</sup> , NH-CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NR <sup>15</sup> -CO-NH-R <sup>13</sup> oder NR <sup>15</sup> -CO-N (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl)-R <sup>13</sup> , 50 oder mit C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, 55 oder mit C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> -Aryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, oder mit C <sub>5</sub> -C <sub>12</sub> -Heteroaryl,

## EP 2 149 554 A1

welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl,  
ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,

welches ein, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub> oder

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,

welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

R<sup>13</sup> R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> unabhängig voneinander ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,

R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam mit der N-CO- bzw. N-CO-NH-Gruppe einen 5 oder 6 gliedrigen Ring bilden, welcher gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate, die die bekannten Nachteile überwinden und verbesserte Eigenschaften aufweisen, d.h. mit hoher Bindungsaffinität an den EP<sub>2</sub>-Rezeptor binden, eine gute Wirksamkeit, gute Löslichkeit und Stabilität aufweisen.

**[0021]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine antagonistische Wirkung am EP<sub>2</sub>-Rezeptor und dienen somit der weiblichen Fertilitätskontrolle.

**[0022]** Unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bzw. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl und Hexyl, zu verstehen.

Die Alkylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen substituiert sein.

**[0023]** Unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy bzw. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, iso-Propoxy-, n-Butoxy-, sec-Butoxy-, iso-Butoxy-, tert. Butyloxy-, Pentoxy-, iso-Pentoxy- und Hexoxy-, zu verstehen.

Die Alkoxyreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen substituiert sein.

**[0024]** Unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl bzw. C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Rest, wie beispielsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, iso-Butyryl, Valeroyl und Benzoyl zu verstehen.

Die Acylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen substituiert sein.

**[0025]** Unter C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl zu verstehen.

**[0026]** Die Cycloalkylreste können anstelle der Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten. Bevorzugt sind solche Heterocycloalkyle mit 3 bis 6 Ringatomen, wie beispielsweise Aziridinyl, Azetidiny, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl. Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclopentadienyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

**[0027]** Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

**[0028]** Der C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arylrest umfasst jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome und kann beispielsweise benzokondensiert sein. Beispielsweise genannt seien: Phenyl, Tropy, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

**[0029]** Unter dem monocyclischen C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroarylrest, sind Ringsysteme zu verstehen, die jeweils 5 - 16 Ringatome enthalten und die anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten können, und wobei der C<sub>5</sub>-C<sub>16</sub>-Heteroarylrest mono-, bi- oder tricyclisch sein kann und zusätzlich jeweils benzokondensiert sein kann.

**[0030]** Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z.B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzooxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc; oder Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon wie z.B. Chinolyl, Isochinolyl, etc; oder Azocinyl, Indolizinyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl,

## EP 2 149 554 A1

Isochinolinyll, Cinnolinyll, Phthalazinyll, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyll, Pteridinyll, Carbazolyll, Acridinyll, Phenazinyll, Phenothiazinyll, Phenoxazinyll, Xanthenyll, Oxepinyll, Benzotriazol, etc.

5 **[0031]** Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

**[0032]** Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

10 **[0033]** Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethylglukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiazin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxymethyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

**[0034]** Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

15 **[0035]** Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei

X ein CH oder Stickstoff,

20 Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder -N=N- Gruppe und unter der Voraussetzung, dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann,

25 R<sup>2</sup> ein Wasserstoff, Halogen, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei dieser Rest beliebig substituiert sein kann, bedeuten, und wobei die Reste R<sup>3</sup>-R<sup>15</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate.

**[0036]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei

30 X ein CH oder Stickstoff,

Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder -N=N- Gruppe und unter der Voraussetzung, dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,

35 R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wobei dieser Rest beliebig substituiert sein kann,

40 R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein Methoxy, Fluor, Chlor oder Brom,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder Fluor,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom,

45 bedeuten, und die Reste R<sup>6</sup> bis R<sup>15</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate.

**[0037]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei

50 X ein CH oder Stickstoff,

Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder -N=N- Gruppe und unter der Voraussetzung, dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,

55 R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein Methoxy, Fluor, Chlor oder Brom,

## EP 2 149 554 A1

R <sup>4</sup>	ein Wasserstoff oder Fluor,
R <sup>5</sup>	ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom,
5 R <sup>6</sup> , R <sup>9</sup>	unabhängig voneinander ein Wasserstoff, Fluor oder Chlor,
R <sup>7</sup>	ein Wasserstoff, wobei R <sup>8</sup> die Bedeutung von R <sup>10</sup> haben muss, oder
10 R <sup>8</sup>	ein Wasserstoff, wobei R <sup>7</sup> die Bedeutung von R <sup>10</sup> haben muss,
R <sup>10</sup>	ein CO-NH-R <sup>11</sup> oder CO-NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> ,
15 R <sup>11</sup>	ein C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O) <sub>p</sub> -R <sup>13</sup> , wobei p für 0 - 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH-R <sup>13</sup> , CO-NH-SO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , SO <sub>2</sub> -NH-CO-R <sup>13</sup> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, O-R <sup>13</sup> , CO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , -NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-R <sup>13</sup> , CO-NHR <sup>13</sup> , CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-COR <sup>13</sup> , NH-SO <sub>2</sub> R <sup>13</sup> , NR <sup>15</sup> -COR <sup>13</sup> , NH-CO-NH <sub>2</sub> , NH-CO-NHR <sup>13</sup> , NH-CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NR <sup>15</sup> -CO-NH-R <sup>13</sup> oder NR <sup>15</sup> -CO-N (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl)-R <sup>13</sup> , oder mit C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, 20 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, oder mit C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> -Aryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, 25 oder mit C <sub>5</sub> -C <sub>12</sub> -Heteroaryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl oder, ein C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, 30 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) oder CO-N(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) <sub>2</sub> , ein C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> -Aryl, welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHMe, CONMe <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHMe, CO-NH-SO <sub>2</sub> Me, C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) oder CO-N(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) <sub>2</sub> , 35 ein C <sub>5</sub> -C <sub>12</sub> -Heteroaryl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) oder CO-N(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl) <sub>2</sub> , 40
45 R <sup>12</sup>	ein C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O) <sub>p</sub> -R <sup>13</sup> , wobei p für 0 - 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH-R <sup>13</sup> , CO-NH-SO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , SO <sub>2</sub> -NH-CO-R <sup>13</sup> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, O-R <sup>13</sup> , CO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , -NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-R <sup>13</sup> , CO-NHR <sup>13</sup> , CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-COR <sup>13</sup> , NH-SO <sub>2</sub> R <sup>13</sup> , NR <sup>15</sup> -COR <sup>13</sup> , NH-CO-NH <sub>2</sub> , NH-CO-NHR <sup>13</sup> , NH-CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NR <sup>15</sup> -CO-NH-R <sup>13</sup> oder NR <sup>15</sup> -CO-N (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl)-R <sup>13</sup> , oder mit C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl 50 oder mit C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> -Aryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, oder mit C <sub>5</sub> -C <sub>12</sub> -Heteroaryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, 55 ein C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH

## EP 2 149 554 A1

- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
welches ein, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH  
5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)  
10 oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,
- R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> unabhängig voneinander ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>- Aryl, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>- Heteroaryl,
- R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam mit der N-CO- bzw. N-CO-NH-Gruppe einen 5 oder 6 gliedrigen Ring bilden, welcher  
15 gegebenfalls zusätzliche Heteroatome enthält und gegebenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich  
oder verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,
- bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate,  
**[0038]** Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei  
20
- X CH oder Stickstoff,
- Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder - N=N- Gruppe und unter der Vorausset-  
25 zung, dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,
- R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest,
- R<sup>2</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,
- 30 R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein Methoxy, Fluor, Chlor oder Brom,
- R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder Fluor,
- R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom,  
35
- R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoff, Fluor oder Chlor,
- R<sup>7</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>8</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss,  
oder  
40
- R<sup>8</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>7</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss,
- R<sup>10</sup> ein CO-NH-R<sup>11</sup> oder CO-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,
- 45 R<sup>11</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>13</sup>, wobei p für 0  
- 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-R<sup>13</sup>, CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>13</sup>,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, O-R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>- R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-R<sup>13</sup>, CO-NHR<sup>13</sup>, CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH- COR<sup>13</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>,  
NR<sup>15</sup>-COR<sup>13</sup>, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO- NHR<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>-CO-NH-R<sup>13</sup> oder NR<sup>15</sup>-CO- N  
50 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-R<sup>13</sup>,  
oder mit C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>-Acyl,  
oder mit C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
55 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>-Acyl,  
oder mit C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,

## EP 2 149 554 A1

- CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,  
ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH  
5 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH  
10 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)  
oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,
- 15 R<sup>12</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>13</sup>, wobei p für 0  
- 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-R<sup>13</sup>, CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>13</sup>,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, O-R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>- R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-R<sup>13</sup>, CO-NHR<sup>13</sup>, CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH- COR<sup>13</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>,  
NR<sup>15</sup>-COR<sup>13</sup>, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO- NHR<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>-CO-NH-R<sup>13</sup> oder NR<sup>15</sup>-CO- N  
20 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-R<sup>13</sup>,  
oder mit C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,  
oder mit C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
25 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, oder C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>-Acyl,  
oder mit C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, oder C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>-Acyl oder  
30 ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
35 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
40 CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)  
oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,
- R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> unabhängig voneinander ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>- Aryl, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
45 CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>- Heteroaryl,
- R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam mit der N-CO- bzw. N-CO-NH-Gruppe einen 5 oder 6 gliedrigen Ring bilden, welcher  
gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich  
oder verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein kann,
- 50 bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate.  
[0039] Ebenfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei
- X CH oder Stickstoff
- 55 Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder - N=N- Gruppe und unter der Vorausset-  
zung, dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,
- R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest,

## EP 2 149 554 A1

R <sup>2</sup>	ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl,
R <sup>3</sup>	ein Wasserstoff, ein Methoxy, Fluor, Chlor oder Brom,
5 R <sup>4</sup>	ein Wasserstoff oder Fluor,
R <sup>5</sup>	ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom,
10 R <sup>6</sup> , R <sup>9</sup>	unabhängig voneinander ein Wasserstoff oder Fluor,
R <sup>7</sup>	ein Wasserstoff, wobei R <sup>8</sup> die Bedeutung von R <sup>10</sup> haben muss, oder
15 R <sup>8</sup>	ein Wasserstoff, wobei R <sup>7</sup> die Bedeutung von R <sup>10</sup> haben muss,
R <sup>10</sup>	ein CO-NH-R <sup>11</sup> oder CO-NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> ,
20 R <sup>11</sup>	ein C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O) <sub>p</sub> -R <sup>13</sup> , wobei p für 0 - 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH-R <sup>13</sup> , CO-NH-SO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , SO <sub>2</sub> -NH-CO-R <sup>13</sup> , C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl, O-R <sup>13</sup> , CO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , -NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-R <sup>13</sup> , CO-NHR <sup>13</sup> , CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-COR <sup>13</sup> , NH-SO <sub>2</sub> R <sup>13</sup> , NR <sup>15</sup> -COR <sup>13</sup> , NH-CO-NH <sub>2</sub> , NH-CO-NHR <sup>13</sup> , NH-CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NR <sup>15</sup> -CO-NH-R <sup>13</sup> oder NR <sup>15</sup> -CO-N (C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl)-R <sup>13</sup> , oder mit C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, 25 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl, oder mit C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> -Aryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl, 30 oder mit C <sub>5</sub> -C <sub>12</sub> -Heteroaryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl, ein C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, 35 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH (C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl) oder CO-N(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl) <sub>2</sub> , ein C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> -Aryl, welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , 40 CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH (C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl) oder CO-N(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl) <sub>2</sub> , ein C <sub>5</sub> -C <sub>12</sub> -Heteroaryl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , 45 CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl, NH-(C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl), CO-NH(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl) oder CO-N(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl) <sub>2</sub> ,
50 R <sup>12</sup>	ein C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -Alkyl, welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O) <sub>p</sub> -R <sup>13</sup> , wobei p für 0 - 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH-R <sup>13</sup> , CO-NH-SO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , SO <sub>2</sub> -NH-CO-R <sup>13</sup> , C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl, O-R <sup>13</sup> , CO <sub>2</sub> -R <sup>13</sup> , -NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-R <sup>13</sup> , CO-NHR <sup>13</sup> , CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NH-COR <sup>13</sup> , NH-SO <sub>2</sub> R <sup>13</sup> , NR <sup>15</sup> -COR <sup>13</sup> , NH-CO-NH <sub>2</sub> , NH-CO-NHR <sup>13</sup> , NH-CO-NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> , NR <sup>15</sup> -CO-NH-R <sup>13</sup> oder NR <sup>15</sup> -CO-N (C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl)-R <sup>13</sup> , oder ein C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> -Cycloalkyl, 55 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl, oder ein C <sub>6</sub> -C <sub>12</sub> -Aryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , CONHCH <sub>3</sub> , CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> , CO-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> oder C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Acyl,

oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,

welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acylyl,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acylyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arylyl,

welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acylyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,

welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acylyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> unabhängig voneinander ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arylyl, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arylyl oder CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,

R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam mit der N-CO- bzw. N-CO-NH-Gruppe einen 5 oder 6 gliedrigen Ring bilden, welcher gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate.

**[0040]** Die folgenden Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung sind ganz besonders bevorzugt:

1. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 5-carbamoylmethyl-amid 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]
2. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 5-[(2-dimethylamino-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]
3. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid] 5-[[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amid]
4. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid] 5-[[3-(2-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-amid]
5. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 5-[(2-carbamoyl-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]
6. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 6-carbamoylmethyl-amid 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]
7. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 6-[(2-dimethylamino-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]
8. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid] 6-[[3-(2-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-amid]
9. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid] 6-[[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amid]
10. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 6-[(2-carbamoyl-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]

**[0041]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen für die Herstellung von Arzneimitteln, die mindestens eine der Verbindungen gemäß Formel I enthalten.

**[0042]** Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

**[0043]** Im Vergleich zu bekannten Prostaglandin E<sub>2</sub>-Liganden zeichnen sich die neuen EP<sub>2</sub>-Agonisten und Antagonisten durch größere Selektivität und Stabilität aus.

**[0044]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, zu denen Fertilitätsstörungen, infektiöse Erkrankungen, Krebs, virale Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, erhöhter Augeninnendruck, Glaukoma, Erkrankungen des Knochenapparates, angiogenetische Erkrankungen, Störungen der Uteruskontraktion, Schmerz, neuroinflammatorische Erkrankungen, immunomodulatorische Infektionen und nephrologische Erkrankungen zählen.

**[0045]** Unter Fertilitätsstörungen sind die Erkrankungen zu verstehen, die dazu führen, dass keine Ovulation erfolgt, dass es nicht zur Nidation einer befruchteten Eizelle kommt und keine Dezidualisierung stattfindet, unter infektiösen Erkrankungen sind durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter Krebs solide Tumoren und Leuk-

ämie, unter viralen Infektionen z. B. Cytomegalus-Infektionen, Hepatitis, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen, unter immunmodulatorischen Infektionen z.B. Vogelgrippe, unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen ischämische Reperfusionserkrankung, Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter angiogenetischen Erkrankungen z.B. Endometriose und Fibrose, unter erhöhtem Augeninnendruck Glaukom, unter Störungen der Uteruskontraktion z.B. Menstruationsbeschwerden, unter Erkrankungen des Knochenapparates Osteoporose, unter neuroinflammatorischen Erkrankungen Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Schmerz und unter nephrologischen Erkrankungen polyzystische Nierenerkrankungen, Glomerulonephritis, zu verstehen.

**[0046]** Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

**[0047]** Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, in halbfester Form, zum Beispiel als Salben, Cremes, Gele, Suppositorien, Emulsionen oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

**[0048]** Gegebenenfalls enthalten sie Hilfsstoffe, die beispielsweise als Füllstoffe, Bindemittel, Sprengmittel, Gleitmittel, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Geschmackskorrigentien, Farbstoff, Emulgatoren, fungieren sollen. Hilfsstoffarten im Sinne der Erfindung sind beispielsweise Saccharide (Mono-, Di-, Tri-, Oligo-, und/oder Polysaccharide), Fette, Wachse, Öle, Kohlenwasserstoffe, anionische, nichtionische, kationische natürliche, synthetische oder halbsynthetische Tenside. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer. Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

**[0049]** Zur Inhalation werden zweckmäßigerweise Aerosollösungen hergestellt.

**[0050]** Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist. Für die orale Anwendung derartiger Verbindungen sind ebenfalls auch Clathrate geeignet, beispielsweise seien genannt die Clathrate mit alpha-, beta-, gamma-Cyclodextrin oder auch beta-hydroxypropyl-Cyclodextrin.

**[0051]** Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare, wässrige oder ölige Lösungen benutzt. Besonders geeignet sind Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyethoxyliertem Rizinusöl.

**[0052]** Für die vaginale Applikation sind z. B. Zäpfchen, Tampons oder ein intrauterines System geeignet und üblich.

**[0053]** Für die intraartikuläre Injektion können entsprechend zubereitete Kristallsuspensionen verwendet werden.

**[0054]** Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entsprechende Depotpräparationen Verwendung finden.

**[0055]** Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z.B. in Form von Klysmen) und Salben sowohl zur systemischen, als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

**[0056]** Zur pulmonalen Applikation der neuen Verbindungen können diese in Form von Aerosolen und Inhalaten verwendet werden.

**[0057]** Für die lokale Anwendung an Augen, äußerem Gehörgang, Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen können die neuen Verbindungen als Tropfen, Salben und Tinkturen in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden.

**[0058]** Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Milch und Tinkturen möglich. Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0.01 % - 20 % betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

**[0059]** Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die Behandlung kann durch Einzeldosierungen oder durch eine Vielzahl von Dosierungen über einen längeren Zeitraum erfolgen. Die tägliche Dosis beträgt 0,5 - 1000 mg, vorzugsweise 50 - 200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

**[0060]** Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

**[0061]** Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

**[0062]** Die Administration der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch jede konventionelle Methode erfolgen, einschließlich oraler und parenteraler, z.B. durch subcutane oder intramuskuläre Injektionen. Die enteralen, parenteralen,

vaginalen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

**[0063]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I binden an den EP<sub>2</sub> Rezeptor und haben agonistische oder antagonistische Wirkung. Es kann durch einen Agonismustest (siehe Beispiel 1.2.1. der biologischen Beispiele) oder durch einen Antagonismustest (siehe Beispiel 1.2.2. der biologischen Beispiele) bestimmt werden, ob

5 eine agonistische oder antagonistische Wirkung vorliegt.  
**[0064]** Unter Antagonisten sind solche Moleküle zu verstehen, die an ihre entsprechenden Rezeptoren binden und welche die Initiierung des/der mit dem Rezeptor gekoppelten Signaltransduktionswege/s durch den oder die natürlich vorkommenden Liganden inhibieren. Üblicherweise kompetitieren die Antagonisten mit dem natürlich vorkommenden Liganden des Rezeptors um die Bindung an den Rezeptor. Aber auch andere Modifikationen des Rezeptors durch

10 Moleküle, die verhindern, dass die mit dem Rezeptor gekoppelten Signaltransduktionswege durch den oder die natürlich vorkommenden Liganden aktiviert werden, sind möglich (z.B. nicht-kompetitive, sterische Modifikationen des Rezeptors).  
**[0065]** Rezeptorantagonisten binden typischerweise selektiv an ihren bestimmten Rezeptor und nicht an andere Rezeptoren. Sie weisen normalerweise eine höhere Bindungsaffinität als der natürliche Ligand auf. Obwohl Antagonisten, die eine höhere Affinität zum Rezeptor haben als der natürliche Ligand, bevorzugt sind, können ebenfalls Antagonisten mit einer geringeren Affinität eingesetzt werden.

15 Bevorzugterweise binden die Antagonisten reversibel an ihre korrespondierenden Rezeptoren.

**[0066]** Der EP<sub>2</sub> Rezeptor Antagonist hat eine bevorzugte Affinität für den EP<sub>2</sub> Rezeptor gegenüber jedem anderen EP-Rezeptor. Der Antagonismus wird in Gegenwart des natürlichen Agonisten gemessen (PGE<sub>2</sub>).

20 **[0067]** Unter Agonisten sind solche Moleküle zu verstehen, die an ihre entsprechenden Rezeptoren binden und üblicherweise mit dem natürlich vorkommenden Liganden des Rezeptors um die Bindung an den Rezeptor kompetitieren und welche die Initiierung des mit dem Rezeptor gekoppelten Signaltransduktionsweges stimulieren. Agonisten können auch die Bindung des natürlichen Liganden unterstützen.

25 **[0068]** Rezeptoragonisten binden typischerweise selektiv an ihren bestimmten Rezeptor und nicht an andere Rezeptoren. Sie haben normalerweise eine höhere Bindungsaffinität als der natürliche Ligand. Obwohl Agonisten, die eine höhere Affinität zum Rezeptor haben als der natürliche Ligand, bevorzugt sind, können ebenfalls Agonisten mit einer geringeren Affinität eingesetzt werden. Bevorzugterweise binden die Agonisten reversibel an ihre korrespondierenden Rezeptoren.

**[0069]** Der EP<sub>2</sub> Rezeptor Agonist hat eine bevorzugte Affinität für den EP<sub>2</sub> Rezeptor gegenüber jedem anderen EP-Rezeptor.

30 **[0070]** Agonisten werden über die Initiierung der entsprechenden Rezeptor vermittelten Signaltransduktion und/oder physiologischen Wirkung getestet.

**[0071]** Als Liganden werden die Verbindungen oder niedermolekulare Substanzen bezeichnet, die an einen Rezeptor binden. Ihre Bindung ist üblicherweise reversibel. Durch die Bindung eines Liganden an den entsprechenden Rezeptor wird der mit dem Rezeptor gekoppelte Signaltransduktionsweg aktiviert oder inaktiviert. Auf diese Art und Weise vermittelt

35 der Ligand seine intrazelluläre Wirkung. Unter Liganden sind Agonisten und Antagonisten eines Rezeptors zu verstehen.  
**[0072]** Die Substanz gemäß Beispiel 6 zeigt im zellulären Agonismustest keine Inhibition, im Antagonismustest jedoch eine gute Wirksamkeit (IC<sub>50</sub> = 0,022 x 10 E-6 M).

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen als EP<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonisten für die Behandlung von Erkrankungen, die verursacht werden durch Störungen in der Signaltransduktionskette, an der der EP<sub>2</sub>-Rezeptor beteiligt ist, wie beispielsweise Schmerz und Fertilitätsstörungen, und die ebenfalls geeignet sind für die Fertilitätskontrolle.

40 **[0073]** Im prä-ovulatorischen antralen Follikel ist die Eizelle von Kumulus Zellen umgeben, die einen dichten Zellkranz um die Eizelle bilden. Nach dem Peak des Lutenisierenden Hormons (LH-Peak) wird eine Reihe von Prozessen aktiviert, die eine starke morphologische Veränderung dieses Zellkranzes aus Kumulus Zellen zur Folge hat. Hierbei bilden die Kumulus Zellen eine extrazelluläre Matrix, die zur sogenannten Kumulus Expansion führt (Vanderhyden et al. Dev Biol. 1990 Aug;140(2):307-317). Diese Kumulus Expansion ist ein wichtiger Bestandteil des ovulatorischen Prozesses und der nachfolgenden Möglichkeit zur Fertilisation.

45 **[0074]** Bei der Kumulus Expansion sind Prostaglandine und hier das Prostaglandin E<sub>2</sub>, dessen Synthese durch den LH-Peak induziert wird, von entscheidender Bedeutung. Prostanoid EP<sub>2</sub> Knock-out Mäuse (Hizaki et al.. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Aug 31;96(18):10501-6.) zeigen eine deutlich verminderte Kumulus Expansion und starke Subfertilität, was die Bedeutung des Prostanoid EP<sub>2</sub>-Rezeptors für diesen Prozess demonstriert.

**[0075]** Die erfindungsgemäßen Substanzen haben inhibitorische Wirkungen in Kumulus Expansionstests. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen zur Fertilitätskontrolle.

55 **[0076]** Während der EP<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonist AH 6809 die Expansion des Kumulus erst bei einer Konzentration von 100 - 200 µM um nur ca. 30 % unterdrückt, kann in Anwesenheit von der Substanz gemäß Beispiel 6 eine ca. 67%ige Unterdrückung der Kumulus Expansion bereits bei einer 20 - 40-fach geringeren Konzentration (5 µM) erreicht werden. Bei diesen Versuchen kompetitieren die Testsubstanzen mit dem natürlichen EP<sub>2</sub>-Rezeptor Agonisten PGE<sub>2</sub>. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Hemmung der Kumulus

Expansion und dadurch der Ovulation und Fertilisation zur Kontrazeption.

**[0077]** Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der Angiogenese (Sales, Jabbour, 2003, *Reproduction* 126, 559 - 567; Kuwano et al., 2004, *FASEB J.* 18, 300-310; Kamiyama et al., 2006, *Oncogene* 25, 7019-7028; Chang et al. 2005, *Prostaglandins & other Lipid Mediators* 76, 48-58).

**[0078]** Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die verursacht wird durch Störungen der Blutgefäße. Circa 10 % der Frauen leiden regelmäßig an starken Blutungen während der Menstruation, verursacht durch Änderungen der Blutgefäße des Endometriums. Zusätzlich wurden strukturelle Unterschiede in den Blutgefäßen beobachtet, wie zum Beispiel die unvollständige Ausbildung der glatten Muskelzellschicht (Abberton et al., 1999, *Hum. Reprod.* 14, 1072-1079). Da der Blutverlust während der Menstruation zum Teil durch die Konstriktion der Blutgefäße geregelt wird, ist es naheliegend, dass die Defekte der glatten Muskulatur wesentlich zur Blutung beitragen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung von Endometriose.

**[0079]** Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der Uteruskontraktion, zu starke Kontraktionen sind verantwortlich für Menstruationsbeschwerden (Sales, Jabbour, 2003, *Reproduction* 126, 559 - 567, Jabbour, *Molecular and Cellular Endocrinology* 252 (2006) 191-200). Neuere Untersuchungen weisen darauf hin dass bei starken Blutungen während der Menstruation der EP<sub>2</sub>-Rezeptor beteiligt ist (Smith et al. *Human Reproduction* 2007; 22(5): 1450-1456). Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung von Menstruationsbeschwerden.

**[0080]** Zunehmende Forschungsergebnisse belegen auch die Bedeutung der EP-Rezeptoren, und insbesondere auch des EP<sub>2</sub>-Rezeptoren bei einer Vielzahl von Krebsarten (z. B. Brustkrebs, Kolonkarzinom, Lungenkrebs, Prostatakrebs, Leukämie, Hautkrebs, Ösophaguskrebs), was auf zukünftige Möglichkeiten des Einsatzes von Modulatoren (Antagonisten oder Agonisten) des EP<sub>2</sub>-Rezeptors für die Therapie und Vorbeugung (prophylaktisch und/oder adjuvant) von Krebs schließen lässt (Fulton et al. *Cancer Res* 2006; 66(20): 9794-7; Pan et al. 2008; *The Journal of Biological Chemistry* 283(17): 11155-11163; Subbaramaiah et al. 2008; *The Journal of Biological Chemistry* 283(6): 3433-3444; Castellone et al. *Science* VOL 310 2005, 1504-1510; Chang et al. *Cancer Res* 2005; 65(11): 4496-9; Hull et al. *Mol Cancer Ther* 2004;3(8):1031-9; Richards et al. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2810-2816, 2003; Sinha et al. 2007, *Cancer Res*; 67(9): 4507-13; Wang et al. 2004, *Seminars in Oncology*, Vol 31, No 1, Suppl 3: pp 64-73 ; Yu et al. 2008; *JPET* Published on June 26, 2008 as DOI:10.1124/jpet.108.141275).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung und Vorbeugung von Krebserkrankungen.

**[0081]** Prostaglandine spielen auch eine wichtige Rolle bei den Prozessen, die dem Knochenschwund entgegen wirken.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Behandlung von Knochenschwund. Reinold et al. (*J. Clin. Invest.* 115, 673-679 (2005)) beschreibt PGE<sub>2</sub> Rezeptoren vom EP<sub>2</sub>-Subtyp als die Schlüssel-Signalelemente bei der inflammatorischen Hyperalgesie. Mäuse, die diesen Rezeptor nicht mehr tragen (EP<sub>2</sub><sup>-/-</sup>), empfinden keinen spinalen inflammatorischen Schmerz. Es gibt Hinweise, dass eine inflammatorische, gesteigerte Schmerzempfindlichkeit behandelt werden kann, indem gezielt EP<sub>2</sub>-Rezeptoren moduliert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Behandlung von inflammatorischer Hyperalgesie.

**[0082]** Prostaglandine und speziell der EP<sub>2</sub>-Rezeptor stehen auch im Zusammenhang mit der β-Amyloid Genese bei Alzheimerschen Erkrankung (Hoshino et al. 2007 *J Biol Chem.*; 282(45):32676-3288).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Vorbeugung und Behandlung der Alzheimerschen Erkrankung.

**[0083]** Über den EP<sub>2</sub>-Rezeptor vermittelte Effekte von PGE<sub>2</sub> stehen ebenfalls in Zusammenhang mit der Parkinsonschen Erkrankung (Jin et al. 2007; *Journal of Neuroinflammation* 1186/1742-2094-4-2).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Vorbeugung und Behandlung von Parkinsonschen Erkrankung.

**[0084]** Der EP<sub>2</sub>-Rezeptor spielt wegen seiner immunmodulatorische Effekte eine Rolle bei entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa) (Shebanie et al. 2007; *The Journal of Immunology*, 178: 8138-8147.)

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Vorbeugung und Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa.

**[0085]** Neuere Forschungen zeigen, dass der EP<sub>2</sub>-Rezeptor an der Entstehung polyzystischer Nieren beteiligt ist. EP<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonisten können ein Ansatz zur Prävention und Therapie dieser Erkrankung sein (Elberg et al. 2007, *Am J Physiol Renal Physiol* 293: F1622-F1632.)

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Vorbeugung und Behandlung von polyzystischen Nierenerkrankungen.

**[0086]** Der EP<sub>2</sub>-Rezeptor wird ebenfalls in Zusammenhang mit atherosklerotischen Entstehungsprozessen gebracht (Lie et al. 2006, *Circ Res.* ;98:642-650). Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungs-

gemäßigen Substanzen für die Vorbeugung und Behandlung von Atherosklerose.

[0087] Serezani et al. (Am Respir Cell Mol Biol Vol 37. pp 562-570, 2007) beschreibt, dass über die Aktivierung des EP<sub>2</sub>-Rezeptors durch PGE<sub>2</sub>, Makrophagen des Atmungstraktes in ihrer Fähigkeit beeinträchtigt werden, Bakterien zu zerstören. Bakterieninfektionen führen zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen, unter anderem PGE<sub>2</sub>, das über diesen Mechanismus die körpereigene Abwehr gegen Bakterien schwächt. Wie in dieser Publikation gezeigt, kann durch eine Inaktivierung des EP<sub>2</sub>-Rezeptors (und des EP<sub>4</sub>-Rezeptors) diese Fähigkeit der Bakterienbekämpfung wieder hergestellt werden. Weitere relevante Publikationen, die diese Zusammenhänge darlegen sind: Sadikot et al. Eur. J. Immunol. 2007. 37: 1001-1009 und Aronoff et al. The Journal of Immunology, 2004, 173: 559-565.

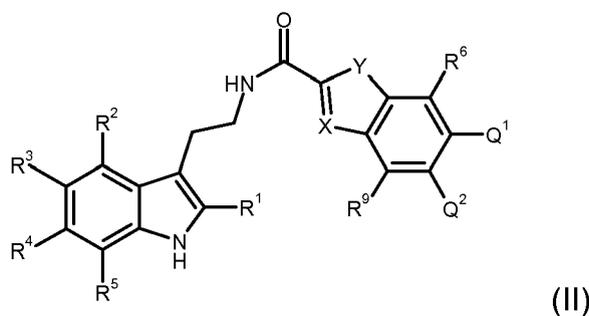
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Behandlung von Infektionskrankheiten der Lunge.

[0088] Der natürliche Ligand (Agonist) des EP<sub>2</sub> Rezeptors ist das PGE<sub>2</sub> dessen Synthese über Cyclooxygenases (COX)-Enzyme (COX-1, COX-2) vermittelt wird. Diese Enzyme sind in den erwähnten Krankheitsbildern, Indikationen und deren Entstehung meist über eine verstärkte Expression und Aktivität beteiligt. Deshalb ist bei allen erwähnten Anwendungsmöglichkeiten eine Kombination eines COX-Inhibitors (COX-2 und/oder COX-1) möglich, mit dem Ziel

- a) eine höhere und effektivere pharmakologische Wirksamkeit als mit einer Substanzklasse zu erreichen und
- b) eine niedrigere Dosierung einer der beiden oder beider Substanzklassen zu ermöglichen, was zu einer Reduzierung möglicher Nebenwirkungen und einer besseren Verträglichkeit führt.

[0089] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit einem COX-Inhibitor zur Behandlung von Erkrankungen. Als COX-Inhibitoren seien beispielsweise die nicht selektiven COX-Inhibitoren wie Aspirin, Naproxen, Indomethacin, Ibuprofen genannt oder die selektiven COX-Inhibitoren Meloxicam, Celecoxib (4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) Parecoxib (N-[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonylpropionamide), Rofecoxib (4-(4-mesylphenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-one), Valdecoxib (4-[5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide), NS-398 (N-methyl-2-cyclohexanoxy-4-nitrobenzenesulfonamide), Lumiracoxib [2-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-amino-5-methylbenzeneacetic acid, Ceracoxib und Etoricoxib.

[0090] Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Säurefunktion in den Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> X und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

- a) für den Fall das Q<sup>2</sup> ein H-Atom ist, ist Q<sup>1</sup> eine COOH-Gruppe oder
- b) für den Fall das Q<sup>1</sup> ein H-Atom ist, ist Q<sup>2</sup> eine COOH-Gruppe ist

zunächst beispielsweise durch Umsetzung in Gegenwart eines tertiären Amins, wie beispielsweise Triethylamin, mit Chlorameisensäureisobutylester in das gemischte Anhydrid überführt. Die Umsetzung dieses gemischten Anhydrids mit dem Alkalisalz des entsprechenden Amins der allgemeinen Formel III oder IV

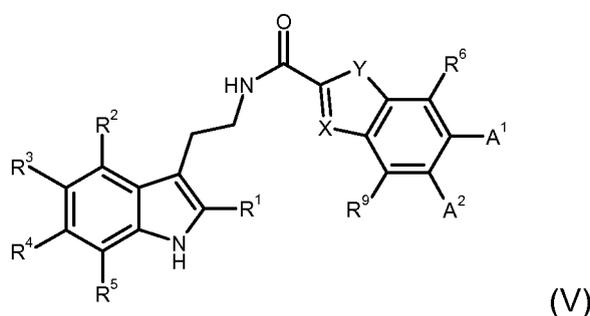


in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, bei Temperaturen zwischen - 30°C und + 60°C, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C, liefert dann die Verbindungen der allgemeinen Formel I.

**[0091]** Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die Carbonsäure der allgemeinen Formel II durch Reagenzien wie beispielsweise HOBt (N-Hydroxybenzotriazol) oder HATU (o-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat) zu aktivieren. Hierbei erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I durch die Umsetzung der Säure der allgemeinen Formel II z.B. mit HATU in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise DMF oder DMSO in Gegenwart des entsprechenden Amins der allgemeinen Formel III oder IV und einem tertiären Amin wie beispielsweise Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen - 50°C und + 60°C, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C, bzw. alternativ zwischen 80°C und 140°C in der Mikrowelle.

**[0092]** Eine weitere Möglichkeit besteht darin die Säurefunktion in den Verbindungen der allgemeinen Formel II zunächst mittels beispielsweise Thionylchlorid, Phosphorylchlorid, Phosphorpentachlorid oder auch Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid zu überführen und dann die Umsetzung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I beispielsweise in Pyridin oder einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise DMF in Gegenwart des entsprechenden Amins der allgemeinen Formel III oder IV und einem tertiären Amin wie beispielsweise Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen - 50°C und + 60°C, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C, durchzuführen.

**[0093]** Für den Fall, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel II nicht bekannt sind, können sie aus den Halogeniden der allgemeinen Formel V



worin R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> X und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, und

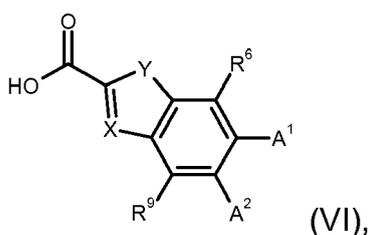
c) für den Fall das A<sup>2</sup> ein H-Atom ist, ist A<sup>1</sup> ein Halogenatom, vorzugsweise ein Iod oder Brom oder

d) für den Fall das A<sup>1</sup> ein H-Atom ist, ist A<sup>2</sup> ein Halogenatom, vorzugsweise ein Iod oder Brom ist

durch Pd-katalysierte CO-Insertion in Gegenwart eines Alkohol hergestellt werden.

**[0094]** Hierbei werden die Verbindungen der allgemeinen Formel V nach dem den Fachmann bekannten Methoden in einer CO<sub>2</sub>-Atmosphäre gegebenenfalls auch unter erhöhtem Druck in Gegenwart eines Palladium-Katalysators, wie beispielsweise Palladiumdiacetat, und einem Liganden, wie beispielsweise 1,3-Bis(diphenylphosphino)-propan, und in Gegenwart eines Alkohols, bevorzugt ist Methanol oder Ethanol, und einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Dimethylsulfoxid, in die entsprechenden Methyl- oder Ethyl-Ester überführt und diese dann durch anschließende Umsetzung, beispielsweise mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung in Methanol und/oder Tetrahydrofuran, bei 0°C bis zum Siedepunkt der verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen 30°C und 60°C, in die Verbindungen der allgemeinen Formel II überführt.

**[0095]** Die als Ausgangsmaterialien dienenden Verbindungen der allgemeinen Formel V sind entweder bekannt oder können beispielsweise hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise Carbonsäuren der allgemeinen Formel VI,

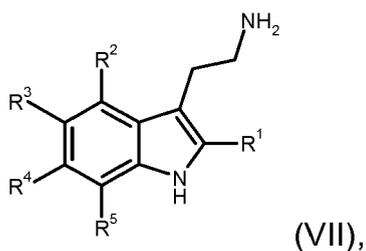


## EP 2 149 554 A1

worin R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweist, mit den Aminen der allgemeinen Formel VII

5

10

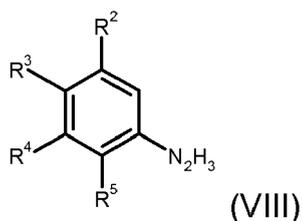


15 worin R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweist, nach den dem Fachmann bekannten Methoden durch Aktivierung der Säurefunktion, analog wie in den Verfahren zur Darstellungen der Verbindungen der allgemeinen Formel I wie oben beschrieben, umgesetzt werden.

20 **[0096]** Weiterhin sind die Amine der allgemeinen Formel VII bekannt oder können aus den bekannten Hydrazinen VIII, gegebenenfalls hergestellt aus den entsprechenden bekannten Anilinen, durch Nitrosierung gefolgt von einer Reduktion,

25

30

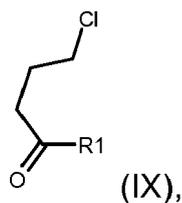


worin R<sup>2</sup> bis R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweist, durch Umsetzung

35

a) mit einem Keton der allgemeinen Formel IX, worin R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweist, in einer Fischer-Indol-Zyklisierung hergestellt werden,

40



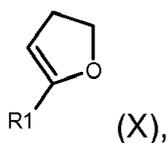
45

oder durch Umsetzung

50

b) mit einem Enolether der allgemeinen Formel X, worin R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweist, in einer Fischer-Indol-Zyklisierung umgesetzt werden (Org. Lett. 2004, 79ff),

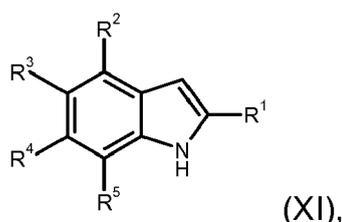
55



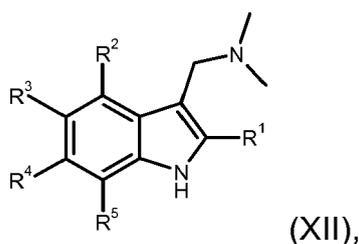
## EP 2 149 554 A1

und der anschließend erhaltene Alkohol durch die dem Fachmann bekannten Methoden durch Überführung in eine Abgangsgruppe wie Tosylat, Mesylat, Trifluormesylat, Chlorid, Bromid oder Iodid und anschließende Umsetzung mit z. B. Natriumazid gefolgt von einer Hydrolyse mittels  $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$  in Tetrahydrofuran in die Verbindungen der allgemeinen Formel VII überführt werden.

[0097] Eine weitere Alternative zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel VII wäre zunächst die Umsetzung von bekannten Indolen XI, worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweist, oder nach dem Fachmann bekannten Indolsynthesen (Chem. Rev. 2006, 2875 bzw. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2000, 1045) aufzubauenden Indolen XI



worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweist, mit Formaldehyd / Dimethylamin in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Dioxan bei Temperaturen zwischen  $0^\circ\text{C}$  und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen  $60^\circ\text{C}$  und  $80^\circ\text{C}$  zu den Verbindungen der allgemeinen Formel XII



worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweist, umgesetzt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel XII werden dann durch Reaktion von Natrium- oder Kaliumcyanid in einem Lösungsmittelgemisch wie vorzugsweise DMF / Wasser unter Rückfluß in die um ein C-Atom verlängerte Nitrile überführt, welche anschließend durch eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Diethylether oder Tetrahydrofuran unter Rückfluß oder alternativ mittels Natriumborhydrid / Kobaltdiacetat in Ethanol oder Methanol vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $10^\circ\text{C}$  und  $40^\circ\text{C}$  die Verbindungen der allgemeinen Formel VII ergeben.

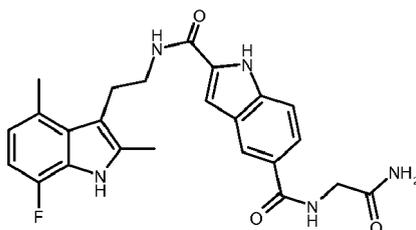
[0098] Sollten für Umsetzungen Schutzgruppen nötig sein, so können diese auf Vorstufen oder für den benötigten Schritt nach dem den Fachmann bekannten Methoden (Protective groups in organic synthesis, T. W. Greene und P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999) eingeführt werden und gegebenenfalls anschließend oder auf einer späteren Stufe der Synthese auch wieder gespalten werden.

### Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0099] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich wie nachstehend beschrieben herstellen.

**Beispiel 1:** 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 5-carbamoylmethyl-amid 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]

[0100]



5  
10  
15  
[0101] Zu einer Lösung von 50 mg der in Beispiel 1c) hergestellten Carbonsäure in 0.9 ml Dimethylsulfoxid (oder Dimethylformamid) wurden 53 mg N-[(Dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin-1-ylmetylen]-*N*-Methylmethanaminiumhexafluorophosphat-*N*-oxid (HATU) und 21.1 mg Glycinamid Hydrochlorid gegeben. Bei 0°C wurden dann 0.08 ml Ethyldiisopropylamin zugetropft und 20 Stunden bei 25°C gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt

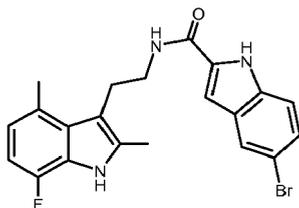
und der so erhaltene Rückstand durch per HPLC (Säule: XBridge C18 5 $\mu$  100x30 mm, Laufmittel: 99% eines Gemisches aus Wasser mit 0.1% Ameisensäure / 1% Acetonitril bis zu 1% eines Gemisches aus Wasser mit 0.1% Ameisensäure / 99% Acetonitril, Detektion per MS ESI (+)) gereinigt. Ausbeute: 39 mg der Titelverbindung.

NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.34 (3H), 2.66 (3H), 3.03 (2H), 3.42 (2H), 3.83 (2H), 6.58-6.72 (2H), 7.04 (1H), 7.21 (1H), 7.36 (1H), 7.45 (1H), 7.74 (1H), 8.25 (1H), 8.55 (1H), 8.78 (1H), 11.18 (1H), 11.88 (1H).

20 [0102] Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

1a) 5-Brom-1H-indol-2-carbonsäure [2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid

25 [0103]

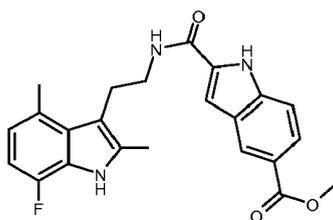


35 [0104] Zu einer Lösung von 742 mg 5-Brom-1H-indol-2-carbonsäure in 5 ml Dimethylformamid wurden 1.29 g N-[(Dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin-1-ylmetylen]-*N*-Methylmethanaminiumhexafluorophosphat-*N*-oxid (HATU) und 500 mg 2-(7-Fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethylamin Hydrochlorid gegeben. Bei 0°C wurden dann 5 ml Ethyldiisopropylamin zugetropft und 10 Minuten auf 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / 0 - 70 % Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 740 mg der Titelverbindung.

40 NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.33 (3H), 2.65 (3H), 3.02 (2H), 3.41 (2H), 6.57-6.73 (2H), 7.11 (1H), 7.17 (1H), 7.58 (1H), 7.60 (1H), 8.77 (1H), 11.17 (1H), 11.77 (1H).

45 1b) 2-[2-(7-Fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl]-1H-indol-5-carbonsäuremethylester

50 [0105]



55 [0106] Zu einer Lösung von 735 mg des in Beispiel 1a) hergestellten Bromids in 2.7 ml Methanol und 5.3 ml DMSO

## EP 2 149 554 A1

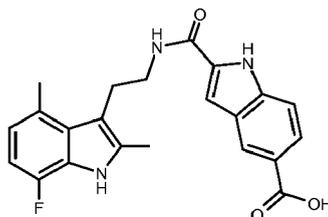
wurden 21.2 mg Bis-1,3-diphenylphosphin, 10.4 mg Palladiumdiacetat und 0.45 ml Triethylamin gegeben und in einer CO<sub>2</sub>-Atmosphäre (initialer Druck 10 bar) auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 358 mg der Titelverbindung als gelbgefärbten Feststoff.

5 NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.29 (3H), 2.61 (3H), 2.98 (2H), 3.38 (2H), 3.83 (3H), 6.54-6.67 (2H), 7.13 (1H), 7.60 (1H), 7.69 (1H), 8.06 (1H), 8.83 (1H), 11.13 (1H), 12.04 (1H).

1c) 2-[2-(7-Fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl]-1H-indol-5-carbonsäure

10 **[0107]**

15



20

**[0108]** Zu einer Lösung von 345 mg des in Beispiel 1b) hergestellten Esters in 10 ml Ethanol wurde eine frisch hergestellte Lösung von 627 mg Natriumhydroxyd in 5 ml Wasser gegeben und 68 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wurde mit ca. 5%iger Schwefelsäure der pH Wert auf 1 eingestellt und zweimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: ohne weitere Reinigung 157 mg der Titelverbindung.

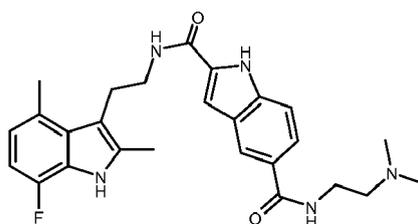
25

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.29 (3H), 2.61 (3H), 2.98 (2H), 3.38 (2H), 6.54-6.67 (2H), 7.11 (1H), 7.58 (1H), 7.66 (1H), 8.05 (1H), 8.79 (1H), 11.13 (1H), 11.97 (1H), 12.54 (1H).

30 **Beispiel 2:** 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 5-[(2-dimethylamino-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]

**[0109]**

35



40

45

**[0110]** In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 50 mg der in Beispiel 1c) hergestellten Säure und 0.021 ml 2-Dimethylamino-ethylamin 46 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.34 (3H), 2.67 (3H), 2.87 (3H), 2.88 (3H), 3.03 (2H), 3.29 (2H), 3.42 (2H), 3.63 (2H), 6.58-6.73 (2H), 7.22 (1H), 7.48 (1H), 7.74 (1H), 8.23 (1H), 8.59 (1H), 8.79 (1H), 11.18 (1H), 11.95 (1H).

50

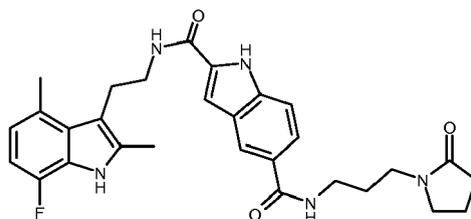
**Beispiel 3:** 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid] 5-[[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amid]

**[0111]**

55

EP 2 149 554 A1

5



10

**[0112]** In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 50 mg der in Beispiel 1c) hergestellten Säure und 27.1 mg 1-(Aminopropyl)-2-pyrrolidinon 48 mg der Titelverbindung erhalten.

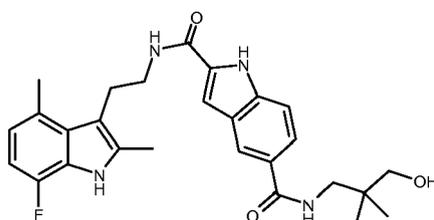
NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.73 (2H), 1.94 (2H), 2.24 (2H), 2.34 (3H), 2.66 (3H), 3.03 (2H), 3.25 (4H), 3.37 (2H), 3.41 (2H), 6.58-6.72 (2H), 7.20 (1H), 7.44 (1H), 7.71 (1H), 8.19 (1H), 8.35 (1H), 8.77 (1H), 11.17 (1H), 11.86 (1H).

15

**Beispiel 4:** 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid] 5-[(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-amid]

**[0113]**

20



25

30

**[0114]** In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 50 mg der in Beispiel 1c) hergestellten Säure und 19.7 mg 3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propan-1-amin 30 mg der Titelverbindung erhalten.

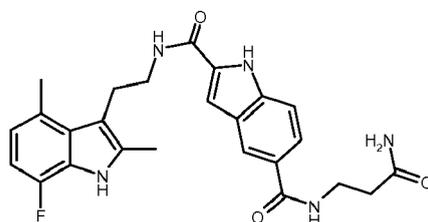
NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.81 (6H), 2.29 (3H), 2.62 (3H), 2.98 (2H), 3.09 (2H), 3.13 (2H), 3.37 (2H), 4.65 (1H), 6.53-6.67 (2H), 7.15 (1H), 7.40 (1H), 7.67 (1H), 8.16 (1H), 8.30 (1H), 8.73 (1H), 11.13 (1H), 11.83 (1H).

35

**Beispiel 5:** 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 5-[(2-carbamoyl-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]

**[0115]**

40



45

50

**[0116]** In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 50 mg der in Beispiel 1c) hergestellten Säure und 23.8 mg  $\beta$ -Alanin Hydrochlorid 46 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.29 (3H), 2.33 (2H), 2.61 (3H), 2.98 (2H), 3.37 (2H), 3.42 (2H), 6.53-6.70 (2H), 6.79 (1H), 7.15 (1H), 7.32 (1H), 7.39 (1H), 7.66 (1H), 8.13 (1H), 8.34 (1H), 8.72 (1H), 11.13 (1H), 11.81 (1H).

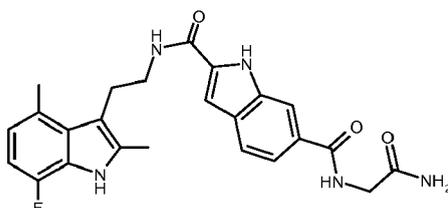
55

**Beispiel 6:** 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 6-carbamoylmethyl-amid 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]

[0117]

5

10



15 **[0118]** In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 50 mg der in Beispiel 6c) hergestellten Säure und 21.1 mg Glycinamid Hydrochlorid 23 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 2.30 (3H), 2.62 (3H), 2.98 (2H), 3.37 (2H), 3.79 (2H), 6.55-6.67 (2H), 6.99 (1H), 7.09 (1H), 7.32 (1H), 7.54 (1H), 7.64 (1H), 7.95 (1H), 8.55 (1H), 8.75 (1H), 11.13 (1H), 11.93 (1H).

**[0119]** Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

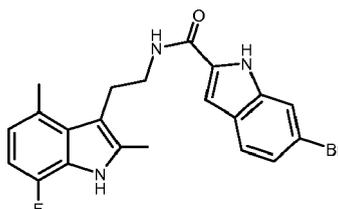
20

6a) 6-Brom-1H-indol-2-carbonsäure [2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid

[0120]

25

30



35 **[0121]** In Analogie zu Beispiel 1a) wurden aus 742 mg 6-Brom-1H-indol-2-carbonsäure und 500 mg 2-(7-Fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethylamin Hydrochlorid 920 mg der Titelverbindung erhalten.

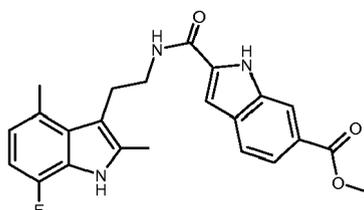
NMR (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 2.33 (3H), 2.65 (3H), 3.01 (2H), 3.40 (2H), 6.58-6.72 (2H), 7.08 (1H), 7.29 (1H), 7.38 (1H), 7.86 (1H), 8.78 (1H), 11.17 (1H), 11.84 (1H).

40 6b) 2-[2-(7-Fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl]-1H-indol-6-carbonsäuremethylester

[0122]

45

50



55 **[0123]** In Analogie zu Beispiel 1b) wurden aus 915 mg des in Beispiel 6a) hergestellten Bromids 462 mg der Titelverbindung als gelbgefärbten Feststoff erhalten.

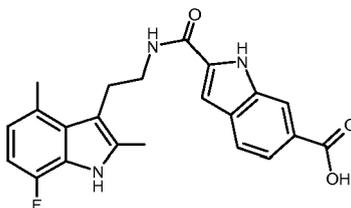
NMR (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 2.29 (3H), 2.61 (3H), 2.98 (2H), 3.37 (2H), 3.81 (3H), 6.54-6.67 (2H), 7.20 (1H), 7.45 (1H), 7.76 (1H), 8.31 (1H), 8.79 (1H), 11.13 (1H), 11.99 (1H).

6c) 2-[2-(7-Fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethylcarbamoyl]-1H-indol-6-carbonsäure

[0124]

5

10



15 **[0125]** In Analogie zu Beispiel 1c) wurden aus 441 mg des in Beispiel 6b) hergestellten Esters 116 mg der Titelverbindung erhalten.

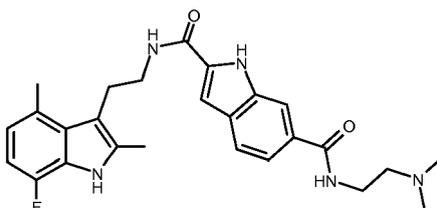
NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.29 (3H), 2.61 (3H), 2.98 (2H), 3.37 (2H), 6.53-6.68 (2H), 7.18 (1H), 7.42 (1H), 7.75 (1H), 8.27 (1H), 8.77 (1H), 11.12 (1H), 11.92 (1H), 12.21 (1H).

20 **Beispiel 7:** 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 6-[[2-(dimethylamino-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]

[0126]

25

30



35 **[0127]** In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 50 mg der in Beispiel 6c) hergestellten Säure und 0.021 ml 2-Dimethylamino-ethylamin 35 mg der Titelverbindung erhalten.

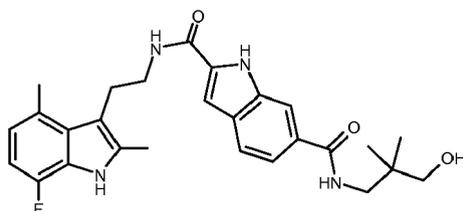
NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2.30 (3H), 2.62 (3H), 2.70 (6H), 2.98 (2H), 3.08 (2H), 3.37 (2H), 3.53 (2H), 6.55-6.68 (2H), 7.10 (1H), 7.51 (1H), 7.66 (1H), 7.94 (1H), 8.54 (1H), 8.78 (1H), 11.14 (1H), 11.97 (1H).

40 **Beispiel 8:** 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid] 6-[[3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-amid]

[0128]

45

50

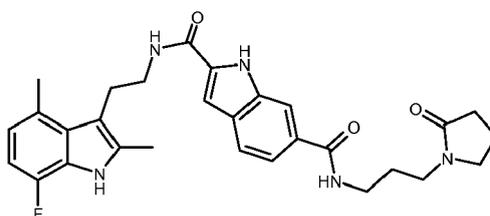


55 **[0129]** In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 50 mg der in Beispiel 6c) hergestellten Säure und 19.7 mg 3-Hydroxy-2,2-dimethyl-propan-1-amin 15 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 0.81 (6H), 2.29 (3H), 2.61 (3H), 2.98 (2H), 3.06-3.18 (4H), 3.37 (2H), 4.67 (1H), 6.53-6.67 (2H), 7.08 (1H), 7.49 (1H), 7.63 (1H), 7.92 (1H), 8.36 (1H), 8.79 (1H), 11.13 (1H), 11.95 (1H).

**Beispiel 9:** 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid] 6-[[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amid]

[0130]

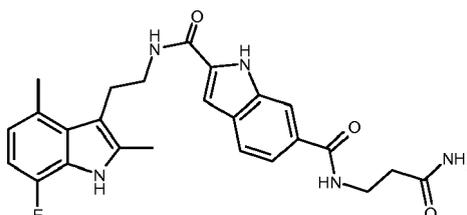


[0131] In Analogie zu Beispiel 1 erhält wurden aus 50 mg der in Beispiel 6c) hergestellten Säure und 27.1 mg 1-(Aminopropyl)-2-pyrrolidinon 28 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 1.68 (2H), 1.89 (2H), 2.19 (2H), 2.29 (3H), 2.62 (3H), 2.98 (2H), 3.20 (4H), 3.32 (2H), 3.37 (2H), 6.54-6.67 (2H), 7.08 (1H), 7.49 (1H), 7.62 (1H), 7.91 (1H), 8.37 (1H), 8.74 (1H), 11.13 (1H), 11.90 (1H).

**Beispiel 10:** 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 6-[(2-carbamoyl-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]

[0132]



[0133] In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 50 mg der in Beispiel 6c) hergestellten Säure und 23.8 mg  $\beta$ -Alanin Hydrochlorid 25 mg der Titelverbindung erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO-d6):  $\delta$  = 2.34 (3H), 2.38 (2H), 2.66 (3H), 3.03 (2H), 3.44 (4H), 6.56-6.72 (2H), 6.85 (1H), 7.13 (1H), 7.38 (1H), 7.53 (1H), 7.66 (1H), 7.95 (1H), 8.45 (1H), 8.79 (1H), 11.18 (1H), 11.94 (1H).

### Biologische Beispiele:

#### 1. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin $E_2$ (Subtyp $EP_2$ ) Rezeptorsignals

##### 1.1 Nachweisprinzip

[0134] Die Bindung von  $PGE_2$  an den  $EP_2$ -Subtyp des humanen  $PGE_2$ -Rezeptors induziert die Aktivierung membranständiger Adenylatzyklen und führt zur Bildung von cAMP. In Gegenwart des Phosphodiesteraseinhibitors IBMX wird das durch diese Stimulation akkumulierte und mittels Zell-Lyse freigesetzte cAMP in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt. In diesem Test konkurriert das cAMP im Lysat mit cAMP-XL665 um die Bindung eines Eu-Kryptat markierten Anti-cAMP Antikörpers.

[0135] Dabei entsteht in Abwesenheit von zellulärem cAMP ein maximales Signal, welches auf der Kopplung dieses Antikörpers an das cAMP-XL665 Molekül beruht. Dadurch entsteht nach Anregung bei 337 nm ein auf FRET (fluorescence resonance energy transfer) basierendes, langanhaltendes Emissionssignal bei 665 nm (und bei 620 nm). Beide Signale werden in einem geeigneten Messgerät zeitlich versetzt, d.h. nach Abklingen der Hintergrundfluoreszenz gemessen. Jegliche Erhöhung des durch Prostaglandin- $E_2$ -Gabe bedingten niedrigen FRET-Signals (gemessen als Well-Ratio-Veränderung =  $Emission_{665nm}/Emission_{620nm} * 10000$ ) zeigt die Wirkung von Antagonisten.

## EP 2 149 554 A1

### 1.2. Nachweisverfahren

#### 1.2.1. Test auf Antagonismus (Angaben pro Vertiefung einer 384-Loch-Platte):

5 **[0136]** Die in einer Testplatte und 30 % DMSO vorgelegten Substanzlösungen (0.75  $\mu$ l) wurden in 16  $\mu$ l einer KR<sub>2</sub>SB+IB-MX-Stimulationslösung gelöst (1 X Krebs-Ringer Bicarbonate Buffer; Sigma-Aldrich # K-4002; inklusive 750  $\mu$ M 3-Isobutyl-1-methylxanthine Sigma-Aldrich # I-7018), anschließend wurden 15  $\mu$ l davon in eine medienfreie Zellkulturplatte überführt, die kurz zuvor mit KR<sub>2</sub>SB gewaschen worden war.

10 **[0137]** Nach einer 30-minütigen Vorinkubation bei Raumtemperatur (RT) wurden 5  $\mu$ l einer 4xPGE<sub>2</sub> Lösung (11 nM) zugegeben und in Gegenwart des Agonisten für weitere 60 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 20  $\mu$ l), bevor die Reaktion anschließend durch Zugabe von 5  $\mu$ l Lysispuffer gestoppt und für weitere 20 min bei RT inkubiert wird (Volumen: ~ 25  $\mu$ l). Das Zell-Lysat wurde anschließend in eine Messplatte überführt und entsprechend den Herstellerangaben (cyclic AMP kit Cisbio International # 62AMPPEC) gemessen.

#### 15 1.2.2. Test auf Agonismus (Angaben pro Vertiefung einer 384-Loch-Platte):

20 **[0138]** Die in einer in einer Testplatte und 30 % DMSO vorgelegten Substanzlösungen (0.75  $\mu$ l) wurden in 16  $\mu$ l einer KR<sub>2</sub>SB+IBMX-Stimulationslösung gelöst (1 X Krebs-Ringer Bicarbonate Buffer; Sigma-Aldrich # K-4002; inklusive 750  $\mu$ M 3-Isobutyl-1-methylxanthine Sigma-Aldrich # I-7018), anschließend wurden 15  $\mu$ l davon in eine medienfreie Zellkulturplatte überführt, die kurz zuvor mit KR<sub>2</sub>SB gewaschen worden war.

Nach einer 60-minütigen Inkubation bei Raumtemperatur (RT; Volumen: ~ 15  $\mu$ l) wurde die Reaktion anschließend durch Zugabe von 5  $\mu$ l Lysisbuffer gestoppt und für weitere 20 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 20  $\mu$ l). Das Zell-Lysat wurde anschließend in eine Messplatte überführt und entsprechend den Herstellerangaben (cyclic AMP kit Cisbio International # 62AMPPEC) gemessen.

25

## 2. Der EP<sub>2</sub>-Subtyp des PGE<sub>2</sub>-Rezeptors und die prä- ovulatorische Kumulus Expansion

### 2.1. Hintergrund:

30 **[0139]** Im prä-ovulatorischen antralen Follikel ist die Eizelle von Kumulus Zellen umgeben, die einen dichten Zellkranz um die Eizelle bilden. Nach dem LH-Peak (Lutenisierendes Hormon) wird eine Reihe von Prozessen aktiviert, die eine starke morphologische Veränderung dieses Zellkranzes aus Kumulus Zellen zur Folge hat. Hierbei bilden die Kumulus Zellen eine extrazelluläre Matrix, die zur sogenannten Kumulus Expansion führt (Vanderhyden et al. Dev Biol. 1990 Aug;140(2):307-317). Diese Kumulus Expansion ist ein wichtiger Bestandteil des ovulatorischen Prozesses und der

35 nachfolgenden Möglichkeit zur Fertilisation. Bei der Kumulus Expansion sind Prostaglandine und hier das Prostaglandin E<sub>2</sub>, dessen Synthese durch den LH-Peak induziert wird, von entscheidender Bedeutung. Prostanoid EP<sub>2</sub> Knock-out Mäuse (Hizaki et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Aug 31 ;96(18):10501-6.) zeigen eine deutlich verminderte Kumulus Expansion und starke Subfertilität, was die Bedeutung des Prostanoid EP<sub>2</sub>-Rezeptors für diesen Prozess demonstriert.

#### 40 2.2. Kumulus Expansions Test *in vitro*

**[0140]** In immaturren weiblichen Mäusen (Stamm : CD1 (ICR) von Charles River) wurde in einem Alter von 14 - 18 Tagen die Follikulogenese durch eine einmalige Gabe (intraperitoneal) von 10 I.E. PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropine; Sigma G-4877, Lot 68H0909) induziert. 47 - 50 Stunden nach der Injektion wurden die Ovarien entnommen und die Kumulus-Eizell Komplexe entnommen. Der Kumulus Komplex ist in diesem Stadium noch nicht expandiert.

45 Die Kumulus-Eizell Komplexe wurden nun für 20-24 Stunden mit Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (0,3  $\mu$ M), Vehikel Kontrolle (Ethanol) oder Testsubstanzen inkubiert. Medium: alpha- MEM Medium mit 0,1 mM IBMX, Pyruvate (0,23 mM) Glutamine (2 mM), Pen/Strep 100 IU/ml Pen. und 100  $\mu$ g/ml Strep.) und HSA (8 mg/ml). Danach wurde die Kumulus Expansion durch die Einteilung in vier Stadien (nach Vanderhyden et al. Dev Biol. 1990 Aug; 140(2):307-317) festgestellt.

50

Tabelle 1: Beispiel für die biologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen (gemessen mittels cAMP Antagonismustest):

Substanz gemäß Beispiel	Antagonismus [IC <sub>50</sub> , $\mu$ M]
5	0.297
6	0.022
8	0.122

55

(fortgesetzt)

Substanz gemäß Beispiel	Antagonismus [IC <sub>50</sub> , µM]
10	0.046

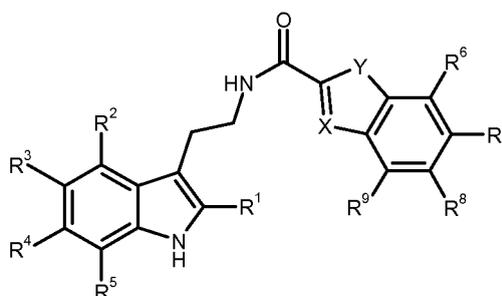
5

**Patentansprüche****1. Verbindungen der allgemeinen Formel I**

10

15

20



(I),

wobei

25

X ein CH oder Stickstoff,

Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder -N=N- Gruppe und unter der Voraussetzung, dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann,R<sup>2</sup> ein Wasserstoff, Halogen, Cyano, ein -S(O)<sub>q</sub>-CH<sub>3</sub>, wobei q für 0 - 2 steht, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, wobei dieser Rest beliebig substituiert sein kann,

30

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxyrest oder Halogen,R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder Fluor,R<sup>5</sup> ein Wasserstoff oder Halogen,R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoff, Fluor oder Chlor,

35

R<sup>7</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>8</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss, oderR<sup>8</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>7</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss,R<sup>10</sup> ein CO-NH-R<sup>11</sup> oder CO-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,R<sup>11</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>13</sup>, wobei p für 0 - 2 steht,

40

Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-R<sup>13</sup>, CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, O-R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-R<sup>13</sup>, CO-NHR<sup>13</sup>, CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-COR<sup>13</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>15</sup>-COR<sup>13</sup>, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-NHR<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>-CO-NH-R<sup>13</sup> oder NR<sup>15</sup>-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)-R<sup>13</sup>,oder mit C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON

45

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl,oder mit C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON

50

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl,oder mit C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON

55

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl,ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-

$N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$  oder  
 ein  $C_5-C_{12}$ -Heteroaryl,  
 welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit  $CO-NH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CON$   
 $(CH_3)_2$ ,  $SO_2NHCH_3$ ,  $CO-NH-SO_2CH_3$ ,  $C_1-C_6$ -Acyl,  $NH-$  ( $C_3-C_6$ -Cycloalkyl),  $CO-NH(C_1-C_6\text{-Alkyl})$  oder  $CO-N$   
 $(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ ,  
 5  $R^{12}$  ein  $C_1-C_6$ -Alkyl,  
 welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit  $-S(O)_p-R^{13}$ , wobei p für 0 - 2 steht,  
 Hydroxy, Cyano,  $COOH$ ,  $CO-NH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NH-R^{13}$ ,  $CO-NH-SO_2-R^{13}$ ,  $SO_2-NH-CO-R^{13}$ ,  $C_1-C_6$ -Acyl,  $O-$   
 $R^{13}$ ,  $CO_2-R^{13}$ ,  $-NR^{13}R^{14}$ ,  $NH-R^{13}$ ,  $CO-NHR^{13}$ ,  $CO-NR^{13}R^{14}$ ,  $NH-COR^{13}$ ,  $NH-SO_2R^{13}$ ,  $NR^{15}-COR^{13}$ ,  $NH-CO-$   
 10  $NH_2$ ,  $NH-CO-NHR^{13}$ ,  $NH-CO-NR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{15}-CO-NH-R^{13}$  oder  $NR^{15}-CO-N(C_1-C_6\text{-Alkyl})-R^{13}$ ,  
 oder mit  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl,  
 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden  $CH_3$ ,  $CON(CH_3)_2$ ,  $SO_2NHCH_3$ ,  $CO-NH-SO_2CH_3$  oder  
 $C_1-C_6$ -Acyl,  
 oder mit  $C_6-C_{12}$ -Aryl,  
 15 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit  $CONH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CON$   
 $(CH_3)_2$ ,  $SO_2NHCH_3$ ,  $CO-NH-SO_2CH_3$  oder  $C_1-C_6$ -Acyl,  
 oder mit  $C_5-C_{12}$ -Heteroaryl,  
 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit  $CONH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CON$   
 $(CH_3)_2$ ,  $SO_2NHCH_3$ ,  $CO-NH-SO_2CH_3$  oder  $C_1-C_6$ -Acyl,  
 20 ein  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl,  
 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit  $CO-NH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  
 $CON(CH_3)_2$ ,  $SO_2NHCH_3$ ,  $CO-NH-SO_2CH_3$ ,  $C_1-C_6$ -Acyl,  $NH-$  ( $C_3-C_6$ -Cycloalkyl),  $CO-NH(C_1-C_6\text{-Alkyl})$  oder  $CO-$   
 $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ ,  
 ein  $C_6-C_{12}$ -Aryl,  
 25 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit  $CO-NH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  
 $CON(CH_3)_2$ ,  $SO_2NHCH_3$ ,  $CO-NH-SO_2CH_3$ ,  $C_1-C_6$ -Acyl,  $NH-$  ( $C_3-C_6$ -Cycloalkyl),  $CO-NH(C_1-C_6\text{-Alkyl})$  oder  $CO-$   
 $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$  oder  
 ein  $C_5-C_{12}$ -Heteroaryl,  
 welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit  $CO-NH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  $CON$   
 $(CH_3)_2$ ,  $SO_2NHCH_3$ ,  $CO-NH-SO_2CH_3$ ,  $C_1-C_6$ -Acyl,  $NH-$  ( $C_3-C_6$ -Cycloalkyl),  $CO-NH(C_1-C_6\text{-Alkyl})$  oder  $CO-N$   
 $(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ ,  
 30  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  unabhängig voneinander ein  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_3-C_6$ -Cycloalkyl,  $C_6-C_{12}$ -Aryl,  $C_5-C_{12}$ -Heteroaryl,  
 $CH_2-C_6-C_{12}$ -Aryl oder  $CH_2-C_5-C_{12}$ -Heteroaryl,  
 $R^{13}$  und  $R^{15}$  gemeinsam mit der  $N-CO-$  bzw.  $N-CO-NH-$ Gruppe einen 5 oder 6 gliedrigen Ring bilden, welcher  
 35 gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder  
 verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano oder  $C_1-C_6$ -Alkyl substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate.

40 **2.** Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

X ein CH oder Stickstoff,  
 Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH,  $-CH=N-$ ,  $-N=CH-$  oder  $-N=N-$  Gruppe und unter der Voraussetzung,  
 dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch  $-CH=CH-$  sein,  
 45  $R^1$  ein Wasserstoff, ein  $C_1-C_4$ -Alkylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann,  
 $R^2$  ein Wasserstoff, Halogen, ein  $C_1-C_4$ -Alkoxyrest oder  $C_1-C_6$ -Alkyl, wobei dieser Rest beliebig substituiert  
 sein kann,

bedeuten, und wobei die Reste  $R^3-R^{15}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Isomere,  
 50 Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate.

**3.** Verbindungen gemäß Anspruch 1-2, wobei

X ein CH oder Stickstoff,  
 55 Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH,  $-CH=N-$ ,  $-N=CH-$  oder  $-N=N-$  Gruppe und unter der Voraussetzung,  
 dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch  $-CH=CH-$  sein,  
 $R^1$  ein Wasserstoff, ein  $C_1-C_4$ -Alkylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann,  
 $R^2$  ein Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder  $C_1-C_4$ -Alkyl, wobei dieser Rest beliebig substituiert sein kann,

## EP 2 149 554 A1

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein Methoxy, Fluor, Chlor oder Brom,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder Fluor,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom,

5 bedeuten, und die Reste R<sup>6</sup> bis R<sup>15</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinlathrate.

### 4. Verbindungen gemäß Anspruch 1-3, wobei

10 X ein CH oder Stickstoff,

Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder -N=N- Gruppe und unter der Voraussetzung, dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest,

15 R<sup>2</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein Methoxy, Fluor, Chlor oder Brom,

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder Fluor,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom,

R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoff, Fluor oder Chlor,

R<sup>7</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>8</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss,

20 oder

R<sup>8</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>7</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss,

R<sup>10</sup> ein CO-NH-R<sup>11</sup> oder CO-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

R<sup>11</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

25 welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>13</sup>, wobei p für 0 - 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-R<sup>13</sup>, CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, O-R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-R<sup>13</sup>, CO-NHR<sup>13</sup>, CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-COR<sup>13</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>15</sup>-COR<sup>13</sup>, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-NHR<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>-CO-NH-R<sup>13</sup> oder NR<sup>15</sup>-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)-R<sup>13</sup>,

oder mit C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

30 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl,

oder mit C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,

35 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl,

oder mit C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,

40 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl oder,

ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

45 ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,

welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHMe, CONMe<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHMe, CO-NH-SO<sub>2</sub>Me, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

50 ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,

welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

55 R<sup>12</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>13</sup>, wobei p für 0 - 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-R<sup>13</sup>, CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, O-R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-R<sup>13</sup>, CO-NHR<sup>13</sup>, CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-COR<sup>13</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>15</sup>-COR<sup>13</sup>, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO-NHR<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>-CO-NH-R<sup>13</sup> oder NR<sup>15</sup>-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)-R<sup>13</sup>,

oder mit C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

60 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl

oder mit C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,

65 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl

oder mit C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,

welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl,  
 oder mit C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl,  
 5 ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
 CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-  
 N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,  
 ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
 10 welches ein, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
 CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-  
 N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,  
 ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
 welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl) oder CO-N  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,  
 15 R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> unabhängig voneinander ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
 CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
 R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam mit der N-CO- bzw. N-CO-NH-Gruppe einen 5 oder 6 gliedrigen Ring bilden, welcher  
 20 gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder  
 verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

#### 5. Verbindungen gemäß Anspruch 1-4, wobei

25 X CH oder Stickstoff,  
 Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder -N=N- Gruppe und unter der Voraussetzung,  
 dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,  
 R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest,  
 R<sup>2</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
 30 R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein Methoxy, Fluor, Chlor oder Brom,  
 R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder Fluor,  
 R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom,  
 R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoff, Fluor oder Chlor,  
 R<sup>7</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>8</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss, oder  
 35 R<sup>8</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>7</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss,  
 R<sup>10</sup> ein CO-NH-R<sup>11</sup> oder CO-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 R<sup>11</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
 welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>13</sup>, wobei p für 0 - 2 steht,  
 Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-R<sup>13</sup>, CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, O-  
 40 R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-R<sup>13</sup>, CO-NHR<sup>13</sup>, CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-COR<sup>13</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>15</sup>-COR<sup>13</sup>, NH-CO-  
 NH<sub>2</sub>, NH-CO-NHR<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>-CO-NH-R<sup>13</sup> oder NR<sup>15</sup>-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-R<sup>13</sup>,  
 oder mit C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,  
 45 oder mit C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,  
 oder mit C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,  
 50 ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
 CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-  
 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,  
 55 ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
 welches ein, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
 CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-  
 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
 welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
 5 R<sup>12</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
 welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>13</sup>, wobei p für 0 - 2 steht,  
 Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-R<sup>13</sup>, CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, O-  
 R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>- R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-R<sup>13</sup>, CO-NHR<sup>13</sup>, CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH- COR<sup>13</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>15</sup>-COR<sup>13</sup>, NH-CO-  
 10 NH<sub>2</sub>, NH-CO- NHR<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>-CO-NH-R<sup>13</sup> oder NR<sup>15</sup>-CO- N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-R<sup>13</sup>,  
 oder mit C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO- oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,  
 oder mit C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
 15 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, oder C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>-Acyl,  
 oder mit C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, oder C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>-Acyl oder  
 ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,  
 20 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
 CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-  
 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
 ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,  
 25 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,  
 CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-  
 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
 ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
 30 welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON  
 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkyl)<sub>2</sub>,  
 R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> unabhängig voneinander ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>- Aryl, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,  
 CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>- Heteroaryl,  
 R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam mit der N-CO- bzw. N-CO-NH-Gruppe einen 5 oder 6 gliedrigen Ring bilden, welcher  
 35 gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder  
 verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinlathrate.

## 6. Verbindungen gemäß Anspruch 1-5, wobei

40 X CH oder Stickstoff  
 Y ein Sauerstoff, Stickstoff, eine S, NH, -CH=N-, -N=CH- oder - N=N- Gruppe und unter der Voraussetzung,  
 dass X ein Stickstoff bedeutet, kann Y auch -CH=CH- sein,  
 R<sup>1</sup> ein Wasserstoff, ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest,  
 45 R<sup>2</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
 R<sup>3</sup> ein Wasserstoff, ein Methoxy, Fluor, Chlor oder Brom,  
 R<sup>4</sup> ein Wasserstoff oder Fluor,  
 R<sup>5</sup> ein Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom,  
 R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoff oder Fluor,  
 50 R<sup>7</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>8</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss, oder  
 R<sup>8</sup> ein Wasserstoff, wobei R<sup>7</sup> die Bedeutung von R<sup>10</sup> haben muss,  
 R<sup>10</sup> ein CO-NH-R<sup>11</sup> oder CO-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
 R<sup>11</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,  
 55 welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>13</sup>, wobei p für 0 - 2 steht,  
 Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-R<sup>13</sup>, CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, O-  
 R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>- R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-R<sup>13</sup>, CO-NHR<sup>13</sup>, CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH- COR<sup>13</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>15</sup>-COR<sup>13</sup>, NH-CO-  
 NH<sub>2</sub>, NH-CO- NHR<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>-CO-NH-R<sup>13</sup> oder NR<sup>15</sup>-CO- N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-R<sup>13</sup>,  
 oder mit C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, oder mit C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,

5 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, oder mit C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl,

welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl,

10 welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

15 ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, R<sup>12</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, welches ein-, zwei oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit -S(O)<sub>p</sub>-R<sup>13</sup>, wobei p für 0 - 2 steht, Hydroxy, Cyano, COOH, CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-R<sup>13</sup>, CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>-NH-CO-R<sup>13</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, O-R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-R<sup>13</sup>, CO-NHR<sup>13</sup>, CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NH-COR<sup>13</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, NR<sup>15</sup>-COR<sup>13</sup>, NH-CO-

25 NH<sub>2</sub>, NH-CO-NHR<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>-CO-NH-R<sup>13</sup> oder NR<sup>15</sup>-CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-R<sup>13</sup>, oder ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, oder ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl,

30 welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, oder ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl,

35 ein C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

ein C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, welches ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

40 ein C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist mit CO-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CO-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acyl, NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl), CO-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl) oder CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>,

45 R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> unabhängig voneinander ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroaryl, R<sup>13</sup> und R<sup>15</sup> gemeinsam mit der N-CO- bzw. N-CO-NH-Gruppe einen 5 oder 6 gliedrigen Ring bilden, welcher

50 gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome enthält und gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach, gleich oder verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Cyano oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomere, Diastereomere, Enantiomere und Salze bzw. Cyclodextrinclathrate.

55 7. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1-6, ausgewählt aus einer Gruppe, die die folgenden Verbindungen enthält:

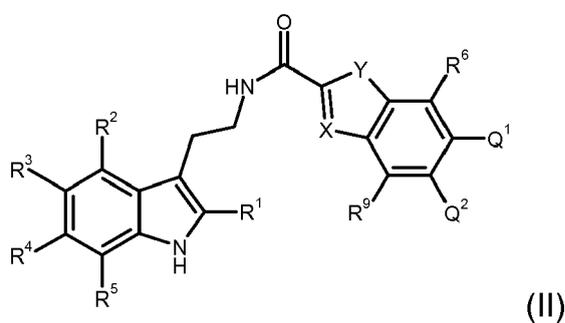
1. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 5-carbamoylmethyl-amid 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid]
2. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 5-[(2-dimethylamino-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-

- yl)-ethyl]-amid}  
 3. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid} 5-[[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amid}  
 4. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid} 5-[[3-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-amid}  
 5. 1H-Indol-2,5-dicarbonsäure 5-[(2-carbamoyl-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid}  
 6. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 6-carbamoylmethyl-amid 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid}  
 7. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 6-[(2-dimethylamino-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid}  
 8. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid} 6-[[3-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-amid}  
 9. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid} 6-[[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-amid}  
 10. 1H-Indol-2,6-dicarbonsäure 6-[(2-carbamoyl-ethyl)-amid] 2-[[2-(7-fluor-2,4-dimethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amid}
8. Verwendung der Verbindungen gemäß Formel I für die Herstellung eines Arzneimittels.
9. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen verwendet wird.
10. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8, zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit dem EP<sub>2</sub>-Rezeptor stehen.
11. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von Fertilitätsstörungen.
12. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von Menstruationsbeschwerden, wobei es sich bei den Menstruationsbeschwerden um starke und langanhaltende Blutungen handeln kann.
13. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von Endometriose.
14. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von Schmerz.
15. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 7 und der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Fertilitätskontrolle/Kontrazeption.
16. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von Osteoporose.
17. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von Krebs.
18. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe der Alzheimerschen Erkrankung.
19. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe der Parkinsonschen Erkrankung.
20. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von entzündlichen Darmerkrankungen, wobei es sich bei den entzündlichen Darmerkrankungen um Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa handeln kann.
21. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von polyzystischen Nierenerkrankungen.
22. Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von Artherosklerose.
23. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit einem COX-Inhibitor zur Behandlung von Erkrankungen, wobei es sich bei den COX-Inhibitoren um beispielsweise um Aspirin, Naproxen, Indomethacin, Meloxicam, Ibuprofen, Celecoxib (4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(Trifluoromethyl)-1H-Pyrazol-1-yl]Benzenesulfonamid), Parecoxib (N-[4-(5-Methyl-3-Phenyl-4-Isloxazolyl)Phenyl]Sulfonylpropionamide), Rofecoxib (4-(4-

## EP 2 149 554 A1

Mesylphenyl)-3-Phenylfuran-2(5H)-one), Valdecocixib (4-[5-Methyl-3-Phenyl-4-isoxazolyl)Benzenesulfonamide), NS-398 (N-Methyl-2-Cyclohexanoxy-4-Nitrobenzenesulfonamide), Lumiracoxib [2-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-amino-5-methylbenzeneacetic, Ceracoxib und Etoricoxib handelt.

- 5 **24.** Arzneimittel gemäß Anspruch 23, wobei es sich bei den Erkrankungen um Fertilitätsstörungen, Menstruationsbeschwerden, Endometriose, Schmerz, Osteoporose, Krebs, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, entzündliche Darmerkrankungen, polyzystische Nierenerkrankungen, Arteriosklerose handeln kann bzw. die zur Fertilitätskontrolle eingesetzt werden kann.
- 10 **25.** Verwendung der Arzneimittel gemäß Anspruch 8 zur Behandlung und Prophylaxe von Infektionen der Atemwege.
- 26.** Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 - 7, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale, vaginale und orale Applikation.
- 15 **27.** Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), **dadurch gekennzeichnet, dass** eine Verbindung der Formel II,



30 worin R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> X, Y, Q<sup>1</sup> und Q<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben mit einem Amin der allgemeinen Formel III oder IV



worin R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist, umgesetzt wird und/oder gegebenenfalls benötigte Schutzgruppen anschließend gespalten und/oder gegebenenfalls vorhandene Doppelbindungen hydriert werden und/oder ein Bromid gegen ein Cyanid substituiert wird, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden.

40

45

50

55



**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung

der nach Regel 63 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 08 16 1444

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
A	WO 00/18744 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP]; HATTORI KOUJI [JP]; TANAKA AKIRA [JP]) 6. April 2000 (2000-04-06) * Ansprüche 7-12 *	10,14, 17,19, 20,24,25	INV. C07D209/42 C07D403/14 A61K31/4045 A61P15/00
D,A	EP 1 431 267 A (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 23. Juni 2004 (2004-06-23) * Anspruch 18 *	10,12, 14,17, 22,24	
A	HERMAN Z S ET AL: "Basic pharmacological properties of a novel anti-inflammatory drug tryptamide" POLISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND PHARMACY, PHARMACOLOGY, KRAKOW, Bd. 39, Nr. 6, 1. Januar 1987 (1987-01-01), Seiten 729-736, XP008085789 ISSN: 0301-0244 * das ganze Dokument *	20,24	
A	WO 2005/080367 A (PHARMAGENE LAB LTD [GB]; OXFORD ALEXANDER WILLIAM [GB]; DAVIS RICHARD) 1. September 2005 (2005-09-01) * Anspruch 17 *	10,11, 20,24	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) C07D A61K A61P
<b>UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE</b>			
Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche, den Vorschriften des EPÜ in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind.			
Vollständig recherchierte Patentansprüche:			
Unvollständig recherchierte Patentansprüche:			
Nicht recherchierte Patentansprüche:			
Grund für die Beschränkung der Recherche: Siehe Ergänzungsblatt C			
9	Recherchenort München	Abschlußdatum der Recherche 23. Januar 2009	Prüfer Brandstetter, T
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (P/04E09)



**UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE  
ERGÄNZUNGSBLATT C**

Nummer der Anmeldung  
EP 08 16 1444

Obwohl die Ansprüche 9-14, 16-22, 25 und 26 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Artikel 53(c) EPÜ), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

-----

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 08 16 1444

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23-01-2009

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0018744 A	06-04-2000	BR 9914451 A	22-05-2001
		CA 2345474 A1	06-04-2000
		CN 1328550 A	26-12-2001
		EP 1115712 A1	18-07-2001
		HU 0103511 A2	28-01-2002
		JP 2002525361 T	13-08-2002
		US 6437146 B1	20-08-2002
EP 1431267 A	23-06-2004	BR 0211810 A	24-08-2004
		CA 2457468 A1	27-02-2003
		CN 1551866 A	01-12-2004
		CN 101284773 A	15-10-2008
		HU 0401963 A2	28-01-2005
		WO 03016254 A1	27-02-2003
		MX PA04001253 A	03-06-2004
		NO 20040564 A	10-05-2004
		NZ 531153 A	28-10-2005
		NZ 541950 A	23-02-2007
		RU 2315746 C2	27-01-2008
		US 2006258728 A1	16-11-2006
		ZA 200400973 A	04-01-2005
WO 2005080367 A	01-09-2005	EP 1723132 A1	22-11-2006

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

## IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

## In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- US 2005059742 A [0005]
- EP 1467738 A [0005]
- WO 03016254 A [0006]
- WO 04032964 A [0006]
- WO 0439807 A [0007]
- US 2004102508 A [0008]
- WO 03103604 A [0009]
- WO 03053923 A [0009]
- WO 03035064 A [0009]
- WO 03037433 A [0009]
- WO 03064391 A [0010]
- US 20051245778 A [0011]
- EP 1306087 A [0012]
- EP 860430 A [0012]
- WO 04009117 A [0012]
- WO 0374483 A [0013] [0014]
- WO 0309872 A [0013] [0014]
- WO 9919300 A [0014]
- US 20030166631 A, Dumont Francis [0014]
- WO 0377910 A [0014]
- WO 0345371 A [0014]
- WO 0437813 A [0014]
- WO 0437786 A [0014]
- WO 0419938 A [0014]
- WO 03103772 A [0014]
- WO 03103664 A [0014]
- WO 0340123 A [0014]
- WO 0347513 A [0014]
- WO 0347417 A [0014]
- US 6410591 B [0014]
- US 6747037 B [0014]
- WO 0412656 A [0015]
- WO 0377919 A [0015]
- WO 05035514 A [0016]
- JP 2007045752 B [0016]
- WO 2007057232 A [0017]
- WO 2007071456 A [0017]
- WO 2008028689 A [0017]
- WO 2008028690 A [0017]
- WO 2008028691 A [0017]

## In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **Matsumoto et al.** *Biology of Reproduction*, 2001, vol. 64, 1557-1565 [0003]
- **Hizaki et al.** *Proc Natl Acad Sci U. S. A.*, 31. August 1999, vol. 96 (18), 10501-10506 [0003]
- **Vanderhyden et al.** *Dev Biol.*, August 1990, vol. 140 (2), 307-317 [0073] [0139] [0140]
- **Hizaki et al.** *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 31. August 1999, vol. 96 (18), 10501-6 [0074] [0139]
- **Sales ; Jabbour.** *Reproduction*, 2003, vol. 126, 559-567 [0077] [0079]
- **Kuwano et al.** *FASEB J.*, 2004, vol. 18, 300-310 [0077]
- **Kamiyama et al.** *Oncogene*, 2006, vol. 25, 7019-7028 [0077]
- **Chang et al.** *Prostaglandins & other Lipid Mediators*, 2005, vol. 76, 48-58 [0077]
- **Abberton et al.** *Hum. Reprod.*, 1999, vol. 14, 1072-1079 [0078]
- **Jabbour.** *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2006, vol. 252, 191-200 [0079]
- **Smith et al.** *Human Reproduction*, 2007, vol. 22 (5), 1450-1456 [0079]
- **Fulton et al.** *Cancer Res*, 2006, vol. 66 (20), 9794-7 [0080]
- **Pan et al.** *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, vol. 283 (17), 11155-11163 [0080]
- **Subbaramaiah et al.** *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, vol. 283 (6), 3433-3444 [0080]
- **Castellone et al.** *Science*, 2005, vol. 310, 1504-1510 [0080]
- **Chang et al.** *Cancer Res*, 2005, vol. 65 (11), 4496-9 [0080]
- **Hull et al.** *Mol Cancer Ther*, 2004, vol. 3 (8), 1031-9 [0080]
- **Richards et al.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, vol. 88, 2810-2816 [0080]
- **Sinha et al.** *Cancer Res*, 2007, vol. 67 (9), 4507-13 [0080]
- **Wang et al.** *Seminars in Oncology*, 2004, vol. 31 (1), 64-73 [0080]
- **Yu et al.** *JPET*, 26. Juni 2008 [0080]
- **Knochenschwund. Reinold et al.** *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, 673-679 [0081]
- **Hoshino et al.** *J Biol Chem.*, 2007, vol. 282 (45), 32676-3288 [0082]
- **Jin et al.** *Journal of Neuroinflammation*, 2007, vol. 1186, 1742-20944-2 [0083]
- **Sheibanie et al.** *The Journal of Immunology*, 2007, vol. 178, 8138-8147 [0084]

## EP 2 149 554 A1

- **Elberg et al.** *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, vol. 293, F1622-F1632 [0085]
- **Lie et al.** *Circ Res.*, 2006, vol. 98, 642-650 [0086]
- **Serezani et al.** *Am Respir Cell Mol Biol*, 2007, vol. 37, 562-570 [0087]
- **Sadikot et al.** *Eur. J. Immunol.*, 2007, vol. 37, 1001-1009 [0087]
- **Aronoff et al.** *The Journal of Immunology*, 2004, vol. 173, 559-565 [0087]
- *Org. Lett.*, 2004, 79ff [0096]
- *Chem. Rev.*, 2006, 2875 [0097]
- *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, 2000, vol. 1, 1045 [0097]
- **T. W. Greene ; P. G. M. Wuts.** Protective groups in organic synthesis. John Wiley & Sons, 1999 [0098]